

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 75 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde capsule van maat 2 (ongeveer 18 mm) met witte ondoorzichtige dop en witte ondoorzichtige romp, gevuld met gebroken witte tot geelachtige pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie hebben ondergaan.

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar.

Voor dosisvormen aangepast aan de leeftijd, zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt bij volwassenen en pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. De dosis die wordt vermeld in de relevante doseringstabel van een formulering dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosisvormen op de markt verkrijgbaar voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld granulaat dat gebruikt kan worden bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind in staat is zacht voedsel door te slikken.
- Andere farmaceutische vormen, zoals poeder en oplosmiddel voor drank, mogen alleen worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

De aanbevolen doses dabigatranetexilaat en de duur van de behandeling voor primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen en duur van de behandeling voor primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

	Start van de behandeling op de dag van de operatie, 1-4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden	Onderhoudsdosering vanaf de eerste dag na de operatie	Duur van de onderhoudsdosering
Patiënten na een electieve knieervangende operatie	1 capsule van dabigatranetexilaat 110 mg	eenmaal daags dabigatranetexilaat 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg	10 dagen
Patiënten na een electieve heupervangende operatie			28-35 dagen
Dosisverlaging aanbevolen			
Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CrCl] 30-50 ml/min)	1 capsule van dabigatranetexilaat 75 mg	eenmaal daags dabigatranetexilaat 150 mg, ingenomen als 2 capsules van 75 mg	10 dagen (knieervangende operatie) of 28-35 dagen (heupervangende operatie)
Patiënten die gelijktijdig verapamil*, amiodaron of kinidine krijgen			
Patiënten van 75 jaar of ouder			

* Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die gelijktijdig worden behandeld met verapamil, zie “Speciale populaties”

Voor beide operaties geldt dat, zolang geen hemostase is vastgesteld, het begin van de behandeling moet worden uitgesteld. Begint de behandeling niet op de dag van de operatie, dan moet worden gestart met eenmaal daags 2 capsules.

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat een verminderde nierfunctie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdsgroep:

- De nierfunctie dient te worden bepaald door de creatinineklaring (CrCl) vóór aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat te berekenen, om patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. CrCl < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten van behandeling (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).
- De nierfunctie dient ook te worden bepaald wanneer er een afname van de nierfunctie wordt verwacht tijdens de behandeling (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die moet worden gebruikt om de nierfunctie (CrCl in ml/min) te berekenen, is de Cockcroft-Gaultmethode.

Vergeten dosis

Het wordt aanbevolen verder te gaan met de resterende dagelijkse doses dabigatranetexilaat op hetzelfde moment van de volgende dag.

Er dient geen dubbele dosis genomen te worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zij gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 24 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met dabigatranetexilaat van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min) wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers (P-gp-remmers), d.w.z. amiodaron, kinidine of verapamil

De dosering dient verlaagd te worden zoals aangegeven in tabel 1 (zie ook rubriek 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen dabigatranetexilaat en deze geneesmiddelen op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die gelijktijdig worden behandeld met verapamil, dient een dosisverlaging tot dagelijks 75 mg dabigatranetexilaat overwogen te worden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

Bij oudere patiënten > 75 jaar wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 5.1).

Gewicht

Er is zeer beperkte klinische ervaring met de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 50 kg of > 110 kg. De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dabigatranetexilaat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van primaire preventie van VTE bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie hebben ondergaan.

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten mag de behandeling pas worden ingesteld na een behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel van ten minste 5 dagen. Ter preventie van recidiverende VTE moet de behandeling worden ingesteld na voorafgaande behandeling.

Dabigatranetexilaat-capsules moeten tweemaal daags worden ingenomen, één dosis 's ochtends en één dosis 's avonds, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Het doseringsinterval moet zo dicht mogelijk 12 uren benaderen.

De aanbevolen dosis dabigatranetexilaat-capsules is gebaseerd op het gewicht en de leeftijd van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 2. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast aan de leeftijd en het gewicht.

Voor gewichts- en leeftijdscombinaties die niet in de doseringstabel zijn opgenomen, kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Tabel 2: Enkelvoudige en totale dagelijkse dosis dabigatranetexilaat in milligram (mg) volgens gewicht in kilogram (kg) en leeftijd in jaren van de patiënt

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Enkelvoudige dosis in mg	Totale dagelijkse dosis in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot < 13	8 tot < 9	75	150
13 tot < 16	8 tot < 11	110	220
16 tot < 21	8 tot < 14	110	220
21 tot < 26	8 tot < 16	150	300
26 tot < 31	8 tot < 18	150	300
31 tot < 41	8 tot < 18	185	370
41 tot < 51	8 tot < 18	220	440
51 tot < 61	8 tot < 18	260	520
61 tot < 71	8 tot < 18	300	600
71 tot < 81	8 tot < 18	300	600
> 81	10 tot < 18	300	600

Enkelvoudige doses waarvoor meer dan één capsule nodig is:

- 300 mg: twee capsules van 150 mg of vier capsules van 75 mg
- 260 mg: één capsule van 110 mg plus één capsule van 150 mg of één capsule van 110 mg plus twee capsules van 75 mg
- 220 mg: twee capsules van 110 mg
- 185 mg: één capsule van 75 mg plus één capsule van 110 mg
- 150 mg: één capsule van 150 mg of twee capsules van 75 mg

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling

Voordat de behandeling wordt ingesteld, moet de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) worden geschat met behulp van de formule van Schwartz (de methode voor creatininebepaling dient bij het plaatselijk laboratorium te worden gecontroleerd).

Het behandelen met dabigatranetexilaat van pediatrische patiënten met $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moeten worden behandeld met de dosis volgens tabel 2.

Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden in bepaalde klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie kan afnemen of verslechteren (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen enz.).

Gebruiksduur

De duur van de behandeling moet na het afwegen van de voordelen en risico's op de individuele patiënt worden afgestemd.

Vergeeten dosis

Een vergeten dosis dabigatranetexilaat mag nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de vergeten dosis overgeslagen te worden. Er mag nooit een dubbele dosis genomen worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten of hun verzorgers dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zich gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment dat een continue behandeling wordt gestaakt (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)), te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatranetexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):

Patiënten moeten 3 dagen voordat ze het gebruik van dabigatranetexilaat staken, starten met VKA.

Omdat dabigatranetexilaat invloed kan hebben op de *international normalised ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's pas beter weergeven als dabigatranetexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatranetexilaat:

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is, kan dabigatranetexilaat gegeven worden.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) bij volwassen patiënten
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bij pediatrische patiënten
- Actieve, klinisch significante bloeding
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie van hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracranieële bloeding, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia, zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH, zoals enoxaparine, dalteparine enz.), heparinederivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk

- te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedaron en de vaste dosis combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

Dabigatranetexilaat dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op de hemostase door de remming van plaatjesaggregatie. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is er voor volwassen patiënten het specifieke antidotum idarucizumab beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen. Vers vol bloed of vers bevroren plasma, concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd), recombinant factor VIIa- of bloedplaatjesconcentraten zijn andere mogelijke opties bij volwassen patiënten (zie ook rubriek 4.9).

Zowel het gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel en acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), als de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux verhoogt de kans op een gastro-intestinale bloeding.

Risicofactoren

Tabel 3 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding kunnen verhogen.

Tabel 3: Factoren die de kans op een bloeding kunnen verhogen

	Risicofactor
Farmacodynamische en farmacokinetische factoren	Leeftijd \geq 75 jaar
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	<p><u>Belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Matig verminderde nierfunctie bij volwassen patiënten (CrCl 30-50 ml/min) • Sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.3 en 4.5) • Gelijktijdig gebruik van lichte tot matige P-glycoproteïneremmers (bijvoorbeeld amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor; zie rubriek 4.5) <p><u>Minder belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laag lichaamsgewicht (< 50 kg) bij volwassen patiënten
Farmacodynamische interacties (zie rubriek 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID's • SSRI's of SNRI's • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken

Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Recent biopt, groot trauma • Bacteriële endocarditis • Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux
--	---

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdige gebruik van dabigatranetexilaat met P-glycoproteïneremmers is niet onderzocht bij pediatrische patiënten, maar kan het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.5).

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

In het geval van laesies, aandoeningen, procedures en/of farmacologische behandelingen (zoals NSAID's, bloedplaatjesaggregatieremmers, SSRI's en SNRI's, zie rubriek 4.5), die het risico op majeure bloedingen significant verhogen, is een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's nodig. Dabigatranetexilaat mag alleen gegeven worden indien het voordeel opweegt tegen de bloedingsrisico's.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met risicofactoren, waaronder patiënten met actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten mag dabigatranetexilaat alleen gegeven worden indien verwacht wordt dat het voordeel opweegt tegen de bloedingsrisico's.

Nauwgezet klinisch toezicht

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandelingsperiode, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie tabel 3 hierboven). Bijzondere voorzichtigheid is geboden als dabigatranetexilaat gelijktijdig wordt toegediend met verapamil, amiodaron, kinidine of claritromycine (P-glycoproteïneremmers) en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen, wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

Patiënten die acuut nierfalen ontwikkelen, moeten de behandeling met dabigatranetexilaat stoppen (zie ook rubriek 4.3).

Indien ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt, de bron van de bloeding worden onderzocht en kan gebruik van het specifieke antidotum (idarucizumab) worden overwogen bij volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen. Voor pediatrische patiënten moet het lokale etiketteringsadvies voor protonpompremmers worden gevolgd.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

Hoewel bij behandeling met dit geneesmiddel over het algemeen geen routinematige controle van de antistolling nodig is, kan het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te signaleren bij aanvullende risicofactoren.

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1).

De *International Normalised Ratio* (INR)-test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

Tabel 4 laat drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten zien die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen. Respectieve drempelwaarden voor pediatrische patiënten zijn niet bekend (zie rubriek 5.1).

Tabel 4: Drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen

Test (dalwaarde)	Drempelwaarde
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x keer de bovengrens van normaal]	Geen gegevens
aPTT [x keer de bovengrens van normaal]	> 1,3
INR	Niet uitvoeren

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

Het gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA kan overwogen worden als de patiënt zich presenteert met een dTT, ECT of aPTT die de bovengrens van normaal (ULN) niet overschrijdt, volgens de lokale referentiewaarden.

Operaties en ingrepen

Patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Daarom kan het nodig zijn om het gebruik van dabigatranetexilaat tijdelijk te staken bij chirurgische ingrepen.

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling tijdelijk wordt gestaakt voor ingrepen en het controleren van de antistolling is dan noodzakelijk. De klaring van dabigatran kan bij patiënten met nierinsufficiëntie langer duren (zie rubriek 5.2). Dit dient overwogen te worden voorafgaand aan elke procedure. In deze gevallen kan een antistollingstest (zie rubriek 4.4 en 5.1) helpen te bepalen of de hemostase nog steeds verstoord is.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (idarucizumab) voor dabigatran beschikbaar voor volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Bij neutralisatie van dabigatrantherapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte. Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is bereikt, kan de behandeling met dabigatranetexilaat 24 uur na de toediening van idarucizumab weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Indien mogelijk, dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien de operatie niet uitgesteld kan worden, kan het

bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep.

Electieve operatie

Indien mogelijk dient dabigatranetexilaat ten minste 24 uur voor een invasieve ingreep of operatie te worden gestaakt. Indien patiënten een hoger risico op bloedingen hebben of een grote operatie ondergaan waarbij totale hemostase mogelijk noodzakelijk is, dient het overwogen te worden om dabigatranetexilaat 2-4 dagen voor de operatie te staken.

Tabel 5 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten.

Tabel 5: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten

Nierfunctie (CrCl in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Het gebruik van dabigatranetexilaat dient voor een electieve operatie te worden gestaakt	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrie patiënten zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrie patiënten

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran staken vóór een electieve chirurgische ingreep
> 80	24 uur ervoor
50 – 80	2 dagen ervoor
< 50	Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatisch of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatranetexilaat wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

Na een invasieve procedure of operatie dient de behandeling met dabigatranetexilaat zo snel mogelijk opnieuw gestart te worden, mits de klinische situatie dit toelaat en adequate hemostase is bereikt.

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een verminderde nierfunctie (zie ook tabel 3), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Patiënten met een hoog overlijdensrisico tijdens operaties en met intrinsieke risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat bij deze patiënten zijn beperkt en deze

patiënten moeten daarom met voorzichtigheid behandeld worden.

Operatieve behandeling van een heupfractuur

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dabigatranetexilaat bij patiënten die een operatieve behandeling van een heupfractuur ondergaan. Daarom wordt behandeling met dabigatranetexilaat niet aanbevolen.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden > 2 ULN waren uitgesloten van deelname aan de hoofdonderzoeken. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van dabigatranetexilaat niet aanbevolen bij deze populatie. Een verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren wordt verwacht dat dit de plasmaconcentraties van dabigatran verlaagt; dit dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals dabigatranetexilaat worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidensyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β_2 -glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Patiënten met actieve kanker (pediatrische VTE)

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid voor pediatrische patiënten met actieve kanker.

Pediatrische patiënten

Voor bepaalde zeer specifieke pediatrische patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een dunne darmziekte waarbij de absorptie verstoord kan zijn, dient het gebruik van een anticoagulans met parenterale toedieningsweg te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

Dabigatranetexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïneremmers (zie tabel 7) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet klinisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Dosisverlagingen kunnen nodig zijn in combinatie met sommige P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

Tabel 7: Interacties met transporters

<u>P-glycoproteïneremmers</u>
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>

Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} - en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedaron	Wanneer dabigatranetexilaat en dronedaron tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} - en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedaron tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van <i>in-vitro</i> -resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.
Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat en de vaste dosis-combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatranetexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de C _{max} en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en de formulering van verapamil (zie rubriek 4.2 en 4.4). De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilformulering met directe afgifte toegediend 1 uur voor inname van dabigatranetexilaat (ongeveer 2,8-voudige toename van de C _{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een formulering met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C _{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C _{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC). Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatranetexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C _{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metaboliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C _{max} van dabigatran namen respectievelijk ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1.000 mg. Dabigatranetexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De AUC _{τ,ss} en C _{max,ss} van dabigatran namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Claritromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatranetexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C _{max} waargenomen.

Ticagrelor	<p>Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatranetexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatranetexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatranetexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen.</p>
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabigatranetexilaat gelijktijdig met posaconazol wordt toegediend.
<u>P-glycoproteïne-inductoren</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	<p>Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran.</p> <p>Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5% en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.</p>
<u>Proteaseremmers zoals ritonavir</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bijvoorbeeld ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van dabigatranetexilaat met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<u>P-glycoproteïnesubstraat</u>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie dabigatranetexilaat tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

Er is geen of slechts weinig ervaring met de volgende behandelingen, die de kans op bloedingen, in combinatie met het gebruik van dabigatranetexilaat, kunnen verhogen: anticoagulantia zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) en heparinderivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische geneesmiddelen, vitamine K-antagonisten, rivaroxaban of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.3), en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen zoals GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran en sulfinpyrazon (zie rubriek 4.4).

UFH kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter

doorgankelijk te houden, of tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Tabel 8: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatranetexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik in een klinisch fase III-studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de preventie van CVA bij patiënten met atriumfibrilleren (RE-LY), verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatranetexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreeffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 mg of 600 mg clopidogrel werden de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloedingen verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdige gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatranetexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3 dagen durende behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatranetexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatranetexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling dan na een behandeling met alleen dabigatranetexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het <i>carry-over</i> effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

Andere interacties

Tabel 9: Andere interacties

<i>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</i>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in alle behandelde groepen in een klinisch fase III-studie waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de preventie van CVA bij patiënten met atriumfibrilleren (RE-LY).
<i>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</i>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met dabigatranetexilaat toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van dabigatranetexilaat niet te verminderen.
Ranitidine	De toediening van ranitidine samen met dabigatranetexilaat had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

Interacties gekoppeld aan het metabole profiel van dabigatranetexilaat en dabigatran

Dabigatranetexilaat en dabigatran worden niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en hebben *in vitro* geen effect op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Hieraan gerelateerde interacties tussen geneesmiddelen worden daarom niet verwacht bij dabigatran.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zwangere vrouwen dienen niet met dabigatranetexilaat te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van dabigatran op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dabigatranetexilaat.

Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij dieronderzoek werd een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van een daling in innesteling en een toename in verlies van eicellen voordat innesteling plaatsvindt bij 70 mg/kg (overeenkomend met een vijfmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling in vergelijking met patiënten). Er werden geen andere effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. De mannelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed. Bij doses die toxisch waren voor de moeders (overeenkomend met een vijf- tot tienmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en in de embryofoetale levensvatbaarheid samen met een toename van foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een viermaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als waargenomen bij patiënten).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dabigatranetexilaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dabigatranetexilaat is geëvalueerd in klinische studies bij in totaal ongeveer 64.000 patiënten; daarvan werden ongeveer 35.000 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat.

In actief gecontroleerde VTE-preventieonderzoeken werden 6.684 patiënten behandeld met dagelijks 150 mg of 220 mg dabigatranetexilaat.

De meest gemelde voorvallen zijn bloedingen. Deze kwamen bij ongeveer 14% van de patiënten voor; de frequentie van majeure bloedingen (inclusief wondbloedingen) is minder dan 2%.

Er kunnen majeure of ernstige bloedingen optreden, hoewel deze in klinisch onderzoek met zeldzame frequentie zijn gerapporteerd. Deze bloedingen kunnen, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, leiden tot invaliditeit,

levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 10 worden bijwerkingen geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 10: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Verlaagd hemoglobine	Vaak
Anemie	Soms
Verlaagde hematocriet	Soms
Trombocytopenie	Zelden
Neutropenie	Niet bekend
Agranulocytose	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Urticaria	Zelden
Uitslag	Zelden
Pruritus	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniele bloeding	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Hematoom	Soms
Wondbloeding	Soms
Bloeding	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Soms
Hemoptoë	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Rectale bloeding	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms
Diarree	Soms
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden
Gastro-oesofagitis	Zelden
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden
Buikpijn	Zelden
Dyspepsie	Zelden
Dysfagie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Vaak
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms

Hyperbilirubinemie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huidbloeding	Soms
Alopecia	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Hemartrose	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Traumatische bloeding	Soms
Postprocedureel hematoom	Soms
Postprocedurele bloeding	Soms
Postprocedurele afscheiding	Soms
Wondsecretie	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden
Postoperatieve anemie	Zelden
Chirurgische en medische verrichtingen	
Wonddrainage	Zelden
Postprocedurele drainage	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van dabigatranetexilaat gepaard gaan met een verhoogd risico op verborgen of manifeste bloedingen van weefsels of organen. De tekenen, symptomen en ernst (waaronder een fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate en de omvang van de bloeding en/of anemie. In de klinische onderzoeken werden bloedingen van het slijmvlies (bijvoorbeeld gastro-intestinaal, urogenitaal) vaker gezien bij langdurige behandelingen met dabigatranetexilaat in vergelijking met VKA-behandeling. Derhalve zijn naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumtesten van hemoglobine/hematocriet waardevol om verborgen bloedingen te detecteren. Het risico op bloedingen kan in sommige patiëntengroepen verhoogd zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie en/of een gelijktijdige behandeling die de hemostase beïnvloedt of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.4 Risico op bloedingen). Bloedingscomplicaties kunnen zich presenteren als zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklarede zwelling, dyspneu en onverklarede shock.

Bekende bloedingscomplicaties zoals compartimentsyndroom en acuut nierfalen als gevolg van hypoperfusie en anticoagulans-gerelateerde nefropathie bij patiënten met daarvoor gevoelige risicofactoren zijn gemeld met dabigatranetexilaat. Om die reden dient de mogelijkheid van een bloeding in overweging te worden genomen bij de beoordeling van de toestand van een antistollingspatiënt. In geval van oncontroleerbare bloeding is er voor volwassen patiënten een specifiek antidotum voor dabigatran, idarucizumab, beschikbaar (zie rubriek 4.9).

In tabel 11 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar de indicatie van primaire VTE-preventie na een heup- of knieervangende operatie.

Tabel 11: Het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen

	Dabigatranetexilaat 150 mg N (%)	Dabigatranetexilaat 220 mg N (%)	Enoxaparine N (%)
Behandeld	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)

Majeure bloeding	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Alle bloedingen	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytose en neutropenie

Agranulocytose en neutropenie zijn zeer zelden gemeld tijdens gebruik na goedkeuring van dabigatranetexilaat. Omdat bijwerkingen postmarketing zijn gemeld, van een populatie waarvan de grootte niet zeker is, is het niet mogelijk om de frequentie ervan op betrouwbare wijze vast te stellen. De meldingsfrequentie werd geschat op 7 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor agranulocytose en 5 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor neutropenie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van dabigatranetexilaat bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten is onderzocht in twee fase III-onderzoeken (DIVERSITY en 1160.108). In totaal werden 328 pediatrische patiënten behandeld met dabigatranetexilaat. De patiënten kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering van dabigatranetexilaat.

In het algemeen wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel bij kinderen gelijk is aan dat bij volwassenen.

In totaal ondervond 26% van de pediatrische patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat voor VTE en voor preventie van recidiverende VTE, bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 12 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn waargenomen in de studies bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten. Ze zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 12: Bijwerkingen

	Frequentie
Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Soms
Trombocytopenie	Vaak
Verlaagde hematocriet	Soms
Neutropenie	Soms
Agranulocytose	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Uitslag	Vaak
Pruritus	Soms
Anafylactische reactie	Niet bekend
Angio-oedeem	Niet bekend
Urticaria	Vaak
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniale bloeding	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hematoom	Vaak

Bloeding	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Vaak
Hemoptoë	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Buikpijn	Soms
Diarree	Vaak
Dyspepsie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Rectale bloeding	Soms
Hemorroïdale bloeding	Niet bekend
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Niet bekend
Gastro-oesofagitis	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Vaak
Braken	Vaak
Dysfagie	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Niet bekend
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Vaak
Hyperbilirubinemie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huidbloeding	Soms
Alopecia	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Hemartrose	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op de plaats van de injectie	Niet bekend
Bloeding op de plaats van de katheter	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Traumatische bloeding	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Niet bekend

Bloedingsreacties

In de twee fase III-onderzoeken bij de indicatie behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten hadden in totaal 7 patiënten (2,1%) een majeure bloeding, 5 patiënten (1,5%) een klinisch relevante niet-majeure bloeding en 75 patiënten (22,9%) een mineure bloeding. In het algemeen was de frequentie van bloedingsvoorvallen hoger in de oudste leeftijdsgroep (12 tot < 18 jaar: 28,6%) dan in de jongere leeftijdsgroepen (geboorte tot < 2 jaar: 23,3%; 2 tot < 12 jaar: 16,2%). Majeure of ernstige bloeding, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, kunnen leiden tot invaliditeit, kunnen levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overschrijding van de aanbevolen dabigatranetexilaat-dosering wordt de patiënt blootgesteld aan een toegenomen risico op bloedingen.

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Een gekalibreerde kwantitatieve dTT-test of herhaaldelijke dTT-metingen kunnen de tijd voorspellen waarop bepaalde dabigatranspiegels bereikt zullen worden (zie rubriek 5.1), ook wanneer aanvullende maatregelen, zoals dialyse, zijn gestart.

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met dabigatranetexilaat vereisen. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

Bij bloedingscomplicaties moet de behandeling met dabigatranetexilaat worden stopgezet en moet de oorzaak van de bloeding worden onderzocht. Afhankelijk van de klinische situatie dient passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume, naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd.

In situaties waarin het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is voor volwassen patiënten het specifieke antidotum om het farmacodynamische effect van dabigatran te antagoniseren (idarucizumab) beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd) of recombinant factor VIIa kunnen worden overwogen. Er is enig bewijs uit experimenteel onderzoek dat de rol van deze geneesmiddelen in het omkeren van het antistollingseffect van dabigatran ondersteunt, maar de gegevens over hun nut in een klinische setting alsmede over het mogelijke risico op *rebound* trombo-embolie zijn erg beperkt. Stollingstesten kunnen onbetrouwbaar worden na toediening van voorgestelde concentraten van stollingsfactoren. De resultaten van deze testen dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Ook dient toediening van bloedplaatjesconcentraten te worden overwogen in gevallen waarbij trombocytopenie aanwezig is of langwerkende aggregatieremmers zijn gebruikt. Elke symptomatische behandeling dient toegepast te worden naar inzicht van de arts.

In het geval van majeure bloedingen dient, afhankelijk van de plaatselijke beschikbaarheid, een consult met een specialist op stollingsgebied overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07.

Werkingsmechanisme

Dabigatranetexilaat is een klein-moleculaire prodrug die geen enkele farmacologische activiteit vertoont. Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel geabsorbeerd en omgezet in dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en in de lever. Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele directe trombineremmer en is de belangrijkste werkende vorm in het plasma.

Aangezien trombine (serineprotease) de omzetting van fibrinogeen naar fibrine mogelijk maakt tijdens de stollingscascade, voorkomt remming ervan het ontstaan van trombi. Dabigatran remt vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende dabigatranetexilaat in verschillende diermodellen voor trombose.

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

De gekalibreerde kwantitatieve verdunde TT (dT_T)-test geeft een schatting van de dabigatranconcentratie in plasma, die vergeleken kan worden met de verwachte dabigatranconcentraties in plasma. Als het resultaat van de gekalibreerde dT_T-test een dabigatranconcentratie in plasma is die gelijk is aan of lager is dan de grens voor kwantificatie, dan moet een aanvullende coagulatie-test zoals TT, ECT of aPTT worden overwogen.

De ECT kan een directe meting leveren van de activiteit van directe trombineremmers.

De aPTT-test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. De aPTT-test heeft echter een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoewel hoge aPTT-waarden voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, wijst een hoge aPTT-waarde erop dat de patiënt is geanticoaguleerd.

Over het algemeen kan worden aangenomen dat deze metingen van de antistollingsactiviteit een afspiegeling zijn van de dabigatranspiegels en gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van het bloedingsrisico, d.w.z. dat een overschrijding van het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran of van coagulatie-testen zoals de aPTT bij dalconcentratie (voor aPTT-drempelwaarden, zie rubriek 4.4, tabel 4), beschouwd wordt als geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op bloedingen.

Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

De geometrisch gemiddelde *steady state* (na dag 3) piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 220 mg dabigatranetexilaat, was 70,8 ng/ml, met een bereik van 35,2-162 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik). De geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 24 uur na een dosis van 220 mg dabigatran), was gemiddeld 22,0 ng/ml, met een bereik van 13,0-35,7 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

In een specifiek onderzoek met uitsluitend patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) 30-50 ml/min) die behandeld werden met eenmaal daags 150 mg dabigatranetexilaat, was de geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval, gemiddeld 47,5 ng/ml, met een bereik van 29,6-72,2 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten die na een heup- of knieervangende operatie behandeld werden met eenmaal daags 220 mg dabigatranetexilaat ter preventie van VTE's

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma 67 ng/ml (gemeten op 20-28 uur na de vorige dosis) (zie rubriek 4.4 en 4.9);
- bedroeg het 90^e percentiel van de aPTT bij dalconcentratie (20-28 uur na de vorige dosis) 51 seconden, wat 1,3 keer de bovengrens van normaal zou zijn.

De ECT werd niet gemeten bij patiënten die na een heup- of knieervangende operatie behandeld werden met eenmaal daags 220 mg dabigatranetexilaat ter preventie van VTE's.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

Klinische onderzoeken naar profylaxe van VTE na grote gewrichtsvervangende operaties

In 2 grote, gerandomiseerde, dubbelblinde dosisbevestigingsonderzoeken met parallelle groepen, kregen patiënten die een electieve grote orthopedische operatie ondergingen (één onderzoek bij knie vervangende operatie en één onderzoek bij heup vervangende operatie) 75 mg of 110 mg dabigatranetexilaat binnen 1-4 uur na de operatie, en daarna vervolgens eenmaal daags 150 mg of 220 mg, wanneer hemostase was vastgesteld, of enoxaparine 40 mg op de dag voorafgaand aan de operatie en vervolgens dagelijks na de operatie.

In het RE-MODEL-onderzoek (knievervangende) duurde de behandeling 6-10 dagen en in het RE-NOVATE-onderzoek (heupvervangende) 28-35 dagen. In totaal werden respectievelijk 2.076 (knie) en 3.494 (heup) patiënten behandeld.

Het samengestelde primaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit het totale aantal VTE (inclusief longembolie (PE), proximale en distale diepveneuze trombose (DVT), zowel symptomatische als asymptomatische vastgesteld tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle oorzaken. Het samengestelde secundaire eindpunt bestond uit ernstige VTE (inclusief PE en proximale DVT, zowel symptomatische als asymptomatische vastgesteld tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door VTE-gerelateerde oorzaken, en wordt beschouwd als klinisch meer relevant.

De resultaten van beide onderzoeken lieten zien dat het antitrombotische effect van 220 mg en 150 mg dabigatranetexilaat statistisch niet ondergeschikt is aan dat van enoxaparine op het gebied van totaal aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken. De geschatte gemiddelde incidentie van ernstige VTE en aan VTE-gerelateerde mortaliteit voor de 150 mg dosering was iets slechter dan die voor enoxaparine (tabel 13). Beter resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij de gemiddelde schatting voor ernstige VTE iets beter was dan die voor enoxaparine (tabel 13).

De klinische onderzoeken zijn uitgevoerd in een patiëntenpopulatie met een gemiddelde leeftijd > 65 jaar.

Er waren in klinische fase 3-onderzoeken geen verschillen in werkzaamheids- en veiligheidsgegevens tussen mannen en vrouwen.

In de onderzochte patiëntenpopulatie van RE-MODEL en RE-NOVATE (5.539 behandelde patiënten) had 51% van de patiënten gelijktijdig hypertensie, 9% gelijktijdig diabetes, 9% een gelijktijdige coronaire vaatziekte en 20% een anamnese met veneuze insufficiëntie. Geen van deze aandoeningen vertoonde invloed op de effecten van dabigatran op VTE-preventie of de mate van bloeding.

Gegevens voor het belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteitseindpunt waren homogeen voor wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt en zijn weergegeven in tabel 13.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 14.

Gegevens voor vastgestelde majeure bloedingseindpunten zijn in tabel 15 hieronder weergegeven.

Tabel 13: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische chirurgieonderzoeken RE-MODEL en RENOVATE

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg	Dabigatranetexilaat 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
N	909	888	917
Incidentie (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,78	1,09	
95%-BI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (knie)			
N	506	527	511
Incidentie (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,73	1,08	
95%-BI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 14: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische chirurgieonderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg	Dabigatranetexilaat 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
N	880	874	897
Incidentie (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,9	1,28	
95%-BI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (knie)			
N	503	526	512
Incidentie (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,97	1,07	
95%-BI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 15: Majeure bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg	Dabigatranetexilaat 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
Behandelde patiënten N	1.146	1.163	1.154
Aantal MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knie)			
Behandelde patiënten N	679	703	694
Aantal MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klinische studies naar de preventie van trombo-embolie bij patiënten met kunsthartkleppen

In een fase II -studie is het gebruik van dabigatranetexilaat en warfarine onderzocht bij in totaal 252 patiënten bij wie recent een kunsthartklep was geplaatst (d.w.z. deelname tijdens het postoperatieve ziekenhuisverblijf) of bij wie meer dan drie maanden eerder een kunsthartklep was geplaatst. Er werden meer trombo-embolische voorvallen (met name CVA en symptomatische/asymptomatische kunsthartkleptrombose) en meer bloedingen waargenomen bij het gebruik van dabigatranetexilaat dan bij het gebruik van warfarine. Bij patiënten met een recent geplaatste kunsthartklep manifesteerden majeure bloedingen zich vooral als een hemorragische pericardiale uitstorting, en dit was met name het geval bij patiënten die al snel (d.w.z. op dag 3) na de operatieve plaatsing van de kunsthartklep met het gebruik van dabigatranetexilaat waren begonnen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Klinische onderzoeken naar profylaxe van VTE na grote gewrichtsvervangende operaties

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat dabigatranetexilaat bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor preventie van trombo-embolische voorvallen bij de indicatie van primaire preventie van VTE bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie hebben ondergaan (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Het DIVERSITY-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat aan te tonen in vergelijking met standaardzorg voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Het onderzoek was opgezet als een *open-label*, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, werden

gerandomiseerd volgens een verhouding van 2:1 naar ofwel een voor de leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat (doses aangepast aan de leeftijd en het gewicht) of standaardzorg die bestond uit laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) of vitamine K-antagonisten (VKA) of fondaparinux (1 patiënt van 12 jaar). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van patiënten bij wie de trombus volledig verdwenen is, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE. Exclusiecriteria bestonden uit actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces. In totaal werden 267 patiënten gerandomiseerd.

Daarvan werden 176 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat en 90 patiënten volgens de standaardzorg (1 gerandomiseerde patiënt werd niet behandeld). 168 patiënten waren 12 tot jonger dan 18 jaar, 64 patiënten 2 tot jonger dan 12 jaar en 35 patiënten waren jonger dan 2 jaar.

Van de 267 gerandomiseerde patiënten voldeden 81 patiënten (45,8%) in de groep met dabigatranetexilaat en 38 patiënten (42,2%) in de groep met standaardzorg aan de criteria voor het samengestelde primaire eindpunt (trombus volledig verdwenen, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE). Het overeenkomstige percentageverschil toonde non-inferioriteit aan van dabigatranetexilaat ten opzichte van de standaardzorg. Consistente resultaten werden in het algemeen ook waargenomen over verschillende subgroepen: er waren geen significante verschillen in het behandelingseffect voor de subgroepen volgens leeftijd, geslacht, regio en aanwezigheid van bepaalde risicofactoren. Voor de 3 verschillende leeftijdsstrata voldeden 13/22 (59,1%) en 7/13 (53,8%) voor patiënten vanaf de geboorte tot < 2 jaar, 21/43 (48,8%) en 12/21 (57,1%) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar, en 47/112 (42,0%) en 19/56 (33,9%) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar aan het primaire werkzaamheidseindpunt in respectievelijk de groep met dabigatranetexilaat en de groep met standaardzorg.

Vastgestelde majeure bloedingen werden gemeld voor 4 patiënten (2,3%) in de groep met dabigatranetexilaat en 2 patiënten (2,2%) in de groep met standaardzorg. Er was geen statistisch significant verschil in de tijd tot eerste majeure bloeding. Achtendertig patiënten (21,6%) in de groep met dabigatranetexilaat en 22 patiënten (24,4%) in de groep met standaardzorg hadden een vastgestelde bloeding; de meeste bloedingen werden gecategoriseerd als mineure bloeding. Het gecombineerde eindpunt van vastgestelde majeure bloeding (MBE) of klinisch relevante niet-majeure (CRNM) bloeding (tijdens de behandeling) werd gemeld voor 6 (3,4%) patiënten in de groep met dabigatranetexilaat en 3 (3,3%) patiënten in de groep met standaardzorg.

Een *open-label*, multicenter, fase III-onderzoek met een enkele prospectieve veiligheidscohort (1160.108) werd uitgevoerd voor beoordeling van de veiligheid van dabigatranetexilaat voor de preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Patiënten die verdere antistolling nodig hadden als gevolg van de aanwezigheid van een klinische risicofactor na voltooiing van de initiële behandeling voor bevestigde VTE (gedurende ten minste 3 maanden) of na voltooiing van het DIVERSITY-onderzoek, konden in het onderzoek worden opgenomen. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat totdat de klinische risicofactor verdwenen was of gedurende maximaal 12 maanden. De primaire eindpunten van het onderzoek bestonden uit recidiverende VTE, majeure en mineure bloeding en de mortaliteit (algemeen en gerelateerd aan trombotische of trombo-embolische voorvallen) na 6 en 12 maanden. *Outcome events* werden door een onafhankelijke, geblindeerde evaluatiecommissie beoordeeld.

In totaal werden 214 patiënten in het onderzoek opgenomen, waarvan 162 patiënten in leeftijdsstratum 1 (van 12 tot jonger dan 18 jaar), 43 patiënten in leeftijdsstratum 2 (van 2 tot jonger dan 12 jaar) en 9 patiënten in leeftijdsstratum 3 (vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar). Tijdens de behandelingsperiode hadden 3 patiënten (1,4%) binnen de eerste 12 maanden na aanvang van de behandeling een volgens de beoordeling bevestigde recidiverende VTE. Een volgens de beoordeling bevestigde bloeding werd tijdens de behandelingsperiode binnen de eerste 12 maanden gemeld voor 48 patiënten (22,5%). De meeste bloedingen waren mineure bloedingen. Bij 3 patiënten (1,4%) deed zich binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde majeure bloeding voor. Voor 3 patiënten (1,4%) werd binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde CRNM-bloeding gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden tijdens de behandeling. Tijdens de behandelingsperiode waren er 3 patiënten (1,4%) die posttrombotisch syndroom (PTS) ontwikkelden of een verergering van PTS binnen de eerste 12 maanden ondervonden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatranetexilaat in de werkzame

stof dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van dabigatranetexilaat was ongeveer 6,5%. Na orale toediening van dabigatranetexilaat aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de C_{max} wordt bereikt.

Absorptie

In een onderzoek waarin de postoperatieve absorptie van dabigatranetexilaat 1-3 uur na de operatie werd geëvalueerd, werd een relatief langzame absorptie aangetoond vergeleken met de absorptie bij gezonde vrijwilligers, met een gelijkmatig plasmaconcentratie-tijdprofiel zonder hoge piekplasmaconcentraties. De piekplasmaconcentraties worden 6 uur na toediening bereikt in een postoperatieve periode als gevolg van bijdragende factoren als anesthesie, gastro-intestinale parese en effecten van de operatie ongeacht de formulering van het orale geneesmiddel. In een aanvullend onderzoek is aangetoond dat langzame en vertraagde absorptie gewoonlijk alleen voorkomt op de dag van de operatie. Op de volgende dagen wordt dabigatran snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 2 uur na toediening van het geneesmiddel worden bereikt.

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat maar vertraagt het moment waarop de piekplasmaconcentratie wordt bereikt met 2 uur.

C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij *steady state* vergeleken met de referentiecapsuleformulering als de pellets worden ingenomen zonder de hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-capsulewand. Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Lage, concentratieafhankelijke binding (34-35%) van dabigatran aan humane plasma-eiwitten werd waargenomen. Het verdelingsvolume van dabigatran van 60-70 l, wat groter is dan het totale watervolume in het lichaam, geeft aan dat dabigatran enigszins naar weefsel wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het metabolisme en de uitscheiding van dabigatran werden onderzocht na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis radioactief gemerkt dabigatran bij gezonde mannelijke proefpersonen. Na een intraveneuze dosis werd de radioactiviteit afkomstig van dabigatran voornamelijk uitgescheiden via de urine (85%). 6% van de toegediende dosis werd via de feces uitgescheiden. Van de toegediende dosis was tussen 88-94% van de totale radioactiviteit 168 uur na toediening teruggewonnen.

Dabigatran wordt geconjugeerd, waarbij farmacologisch actieve acylglucuroniden worden gevormd. Er bestaan vier positionele isomeren, 1-O-, 2-O-, 3-O- en 4-O-acylglucuronide, waarvan elk minder dan 10% van de totale hoeveelheid dabigatran in plasma voor zijn rekening neemt. Sporen van andere metabolieten konden alleen worden waargenomen met zeer gevoelige analytische methoden. Dabigatran wordt voornamelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden, met een snelheid van ongeveer 100 ml/min, overeenkomend met de glomerulaire filtratiesnelheid.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 16.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In fase I-studies is de blootstelling (AUC) aan dabigatran na orale toediening van dabigatranetexilaat ongeveer 2,7 keer groter bij volwassen vrijwilligers met matige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min) dan bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie.

Bij een klein aantal volwassen vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 10-30 ml/min), was de blootstelling (AUC) aan dabigatran ongeveer 6 keer hoger en de halfwaardetijd ongeveer 2 keer langer dan bij een populatie zonder nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Tabel 16: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCl) [ml/min]	geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 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)

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief *open-label* gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatranetexilaat kregen. Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

De klaring van dabigatran door hemodialyse werd onderzocht bij 7 volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) zonder atriumfibrilleren. Patiënten werden gedurende vier uur gedialyseerd bij een snelheid van de dialysaatflow van 700 ml/min en een snelheid van de bloedflow van 200 ml/min of 350-390 ml/min. Dit resulteerde in een verwijdering van respectievelijk 50% tot 60% van de vrije of totale dabigatranconcentratie. De hoeveelheid stof die door dialyse geklaard wordt, is evenredig aan de snelheid van de bloedflow, tot een bloedflowsnelheid van 300 ml/min. De antistollingsactiviteit van dabigatran nam af naarmate de plasmaconcentraties afnamen en de procedure had geen invloed op de PK/PD-relatie.

Oudere patiënten

Specifieke farmacokinetische fase I-onderzoeken bij oudere proefpersonen lieten een toename van 40 tot 60% in de AUC zien en van meer dan 25% in C_{max} , vergeleken met jonge proefpersonen.

Het effect van leeftijd op de blootstelling aan dabigatran werd bevestigd in de RE-LY-studie met ongeveer 31% hogere dalconcentraties bij proefpersonen van 75 jaar en ouder en met ongeveer 22% lagere dalconcentraties bij proefpersonen jonger dan 65 jaar in vergelijking met proefpersonen tussen 65 en 75 jaar (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Bij 12 volwassen proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) werd geen verandering in blootstelling aan dabigatran waargenomen in vergelijking met 12 controlepersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lichaamsgewicht

Dalconcentraties van dabigatran waren ongeveer 20% lager bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg in vergelijking met volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van 50-100 kg. Het merendeel (80,8%) van de patiënten bevond zich in de categorie ≥ 50 kg en < 100 kg, waarin geen duidelijk verschil kon worden vastgesteld (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten ≤ 50 kg.

Geslacht

Blootstelling aan de werkzame stof in de studies naar primaire preventie van VTE was ongeveer 40-50% hoger

bij vrouwelijke patiënten. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

Etnische oorsprong

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en farmacodynamiek van dabigatran.

Pediatrische patiënten

Orale toediening van dabigatranetexilaat volgens het protocolgedefinieerde doseringsalgoritme leidde tot een blootstelling binnen het bereik dat werd waargenomen bij volwassenen met DVT/PE. Op basis van de gepoolde analyse van farmacokinetische gegevens van onderzoek DIVERSITY en 1160.108 waren de waargenomen geometrisch gemiddelde dalblootstellingen 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml en 99,1 ng/ml bij pediatrische VTE-patiënten van respectievelijk 0 tot < 2 jaar, 2 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar.

Farmacokinetische interacties

Interactieonderzoeken *in vitro* lieten geen enkele remming of inductie zien van de belangrijkste iso-enzymen van cytochroom P450. Dit is bevestigd in onderzoeken *in vivo* met gezonde vrijwilligers, bij wie geen enkele interactie optrad tussen deze behandeling en de volgende werkzame stoffen: atorvastatine (CYP3A4), digoxine (P-glycoproteïne-transporterinteractie) en diclofenac (CYP2C9).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

Een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid werd waargenomen in de vorm van een afname in het aantal innestelingen en een toename in verlies van eicellen voor innesteling bij een plasmaspiegel van 70 mg/kg (5 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten). Bij doses die toxisch voor de moeder waren (5 tot 10 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en levensvatbaarheid samen met een toename in het aantal foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een plasmablootstelling die 4 maal hoger was dan die waargenomen bij patiënten).

In een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd bij jonge Han Wistar-ratten werd mortaliteit in verband gebracht met bloedingen bij vergelijkbare blootstellingen, waarbij bloeding werd waargenomen bij volwassen dieren. Bij zowel volwassen als jonge ratten werd geacht dat mortaliteit verband hield met de overmatige farmacologische activiteit van dabigatran in combinatie met de uitoefening van mechanische krachten tijdens dosering en hanteren. Gegevens van het toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten duiden niet op een verhoogde gevoeligheid qua toxiciteit noch op een toxiciteit die specifiek is voor jonge dieren.

In levenslange toxicologische studies bij ratten en muizen werd geen bewijs gevonden van een tumorigene potentie van dabigatran bij doses tot maximaal 200 mg/kg.

Dabigatran, de werkzame component van dabigatranetexilaatmesilaat, wordt niet afgebroken in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur
Hydroxypropylcellulose
Talk
Hypromellose

Capsulewand

Kaliumchloride
Carrageenan
Titaandioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakking met 10, 30 of 60 harde capsules.

OPA-Al-PVC/Al geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik met 10 x 1, 30 x 1 en 60 x 1 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Februari 2024

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 110 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde capsule van maat 1 (ongeveer 19 mm) met lichtblauwe ondoorzichtige dop en lichtblauwe ondoorzichtige romp, gevuld met gebroken witte tot geelachtige pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie hebben ondergaan.

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) met een of meer risicofactoren, zoals CVA of TIA (*transient ischaemic attack*) in de anamnese, leeftijd 75 jaar en ouder, hartfalen (*New York Heart Association* (NYHA) klasse \geq II), diabetes mellitus, hypertensie.

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen.

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar.

Voor dosisvormen aangepast aan de leeftijd, zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt bij volwassenen en pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. De dosis die wordt vermeld in de relevante doseringstabel van een formulering dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosisvormen op de markt verkrijgbaar voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld granulaat dat gebruikt kan worden bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind in staat is zacht voedsel door te slikken.
- Andere farmaceutische vormen, zoals poeder en oplosmiddel voor drank mogen alleen worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

De aanbevolen doses dabigatranetexilaat en de duur van de behandeling voor primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen en duur van de behandeling voor primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

	Start van de behandeling op de dag van de operatie, 1-4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden	Onderhoudsdosering vanaf de eerste dag na de operatie	Duur van de onderhoudsdosering
Patiënten na een electieve knieervangende operatie	1 capsule van dabigatranetexilaat 110 mg	eenmaal daags dabigatranetexilaat 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg	10 dagen
Patiënten na een electieve heupvervangende operatie			28-35 dagen
<u>Dosisverlaging aanbevolen</u>			
Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring [CrCl] 30-50 ml/min)	1 capsule van dabigatranetexilaat 75 mg	eenmaal daags dabigatranetexilaat 150 mg, ingenomen als 2 capsules van 75 mg	10 dagen (knievervangende operatie) of 28-35 dagen (heupvervangende operatie)
Patiënten die gelijktijdig verapamil*, amiodaron of kinidine krijgen			
Patiënten van 75 jaar of ouder			

* Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die gelijktijdig worden behandeld met verapamil, zie “Speciale populaties”

Voor beide operaties geldt dat, zolang geen hemostase is vastgesteld, het begin van de behandeling moet worden uitgesteld. Begin de behandeling niet op de dag van de operatie, dan moet worden gestart met eenmaal daags 2 capsules.

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat een verminderde nierfunctie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdsgroep:

- De nierfunctie dient te worden bepaald door de creatinineklaring (CrCl) vóór aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat te berekenen, om patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. CrCl < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten van behandeling (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).
- De nierfunctie dient ook te worden bepaald wanneer er een afname van de nierfunctie wordt verwacht tijdens de behandeling (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die moet worden gebruikt om de nierfunctie (CrCl in ml/min) te berekenen, is de Cockcroft-Gaultmethode.

Vergeten dosis

Het wordt aanbevolen verder te gaan met de resterende dagelijkse doses dabigatranetexilaat op hetzelfde moment van de volgende dag.

Er dient geen dubbele dosis genomen te worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zij gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 24 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met dabigatranetexilaat van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min) wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers (P-gp-remmers), d.w.z. amiodaron, kinidine of verapamil

De dosering dient verlaagd te worden zoals aangegeven in tabel 1 (zie ook rubriek 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen dabigatranetexilaat en deze geneesmiddelen op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie die gelijktijdig worden behandeld met verapamil, dient een dosisverlaging tot dagelijks 75 mg dabigatranetexilaat overwogen te worden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Ouderen

Bij oudere patiënten > 75 jaar wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 5.1).

Gewicht

Er is zeer beperkte klinische ervaring met de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 50 kg of > 110 kg. De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dabigatranetexilaat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van primaire preventie van VTE bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende

operatie hebben ondergaan.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)

De aanbevolen doses dabigatranetexilaat voor de indicaties CVA-preventie bij AF, DVT en PE zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Dosisaanbevelingen voor CVA-preventie bij AF, DVT en PE

	Dosisaanbeveling
Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)	Dabigatranetexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags
Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)	Dabigatranetexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags na behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen
<u>Dosisverlaging aanbevolen</u>	
Patiënten van 80 jaar of ouder	Dagelijkse dosis dabigatranetexilaat 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags
Patiënten die gelijktijdig verapamil krijgen	
<u>Dosisverlaging ter overweging</u>	
Patiënten in de leeftijd van 75-80 jaar	Dagelijkse dosis dabigatranetexilaat van 300 mg of 220 mg moet geselecteerd worden op basis van een individuele beoordeling van het risico op trombo-embolische voorvallen en bloedingen
Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min)	
Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux	
Andere patiënten met een verhoogd risico op bloedingen	

Voor DVT/PE is de aanbeveling voor het gebruik van 220 mg dabigatranetexilaat ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses, en niet onderzocht in deze klinische setting. Zie hieronder en rubriek 4.4, 4.5, 5.1 en 5.2.

In geval van onverdraagbaarheid van dabigatranetexilaat dient de patiënt verteld te worden onmiddellijk de behandelend arts te raadplegen, zodat de patiënt omgezet kan worden op andere geaccepteerde behandelmogelijkheden ter preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren of voor DVT/PE.

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat een verminderde nierfunctie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdsgroep:

- De nierfunctie dient te worden bepaald door de creatinineklaring (CrCl) vóór aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat te berekenen, om patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. CrCl < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten van behandeling (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).
- De nierfunctie dient ook te worden bepaald wanneer er een afname van de nierfunctie wordt vermoed tijdens de behandeling (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

Aanvullende vereisten bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie en bij patiënten ouder dan 75 jaar:

- Tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat dient de nierfunctie ten minste eenmaal per jaar bepaald te worden en vaker indien nodig in bepaalde klinische situaties wanneer vermoed wordt dat de nierfunctie kan afnemen of verslechteren (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die moet worden gebruikt om de nierfunctie (CrCl in ml/min) te berekenen, is de Cockcroft-Gaultmethode.

Gebruiksduur

De gebruiksduur van dabigatranetexilaat voor de indicaties CVA-preventie bij AF, DVT en PE zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksduur voor CVA-preventie bij AF en DVT/PE

Indicatie	Gebruiksduur
CVA-preventie bij AF	De behandeling dient voor lange tijd te worden voortgezet.
DVT/PE	De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Bij voorbijgaande risicofactoren (bijvoorbeeld recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) wordt een kortdurende behandeling (ten minste 3 maanden) ingesteld, bij permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE wordt een behandeling van langere duur gegeven.

Vergeten dosis

Een vergeten dosis dabigatranetexilaat kan nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de gemiste dosis overgeslagen te worden. Er dient geen dubbele dosis genomen te worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zij gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatranetexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):

Pas het moment waarop met de VKA wordt begonnen als volgt aan op basis van CrCl:

- CrCl \geq 50 ml/min, begin 3 dagen vóór stopzetting van dabigatranetexilaat met VKA
- CrCl \geq 30 - < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van dabigatranetexilaat met VKA

Omdat dabigatranetexilaat invloed kan hebben op de *International Normalised Ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's beter weergeven als dabigatranetexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatranetexilaat:

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is, kan dabigatranetexilaat gegeven worden.

Cardioversie (CVA-preventie bij AF)

Patiënten kunnen dabigatranetexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

Katheterablatie bij atriumfibrilleren (CVA-preventie bij AF)

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor behandeling met tweemaal daags 110 mg dabigatranetexilaat.

Percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing (CVA-preventie bij AF)

Patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan, kunnen behandeld worden met dabigatranetexilaat in combinatie met bloedplaatjesaggregatiemmers nadat hemostase bereikt is (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Zie tabel 2 hierboven voor dosisaanpassingen voor deze populatie.

Patiënten met risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 4.4, 4.5, 5.1 en 5.2) dienen onder nauwgezet klinisch toezicht te staan (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie). Het is aan de arts om tot een dosisaanpassing te besluiten, na een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt (zie tabel 2 hierboven). Een stollingstest (zie rubriek 4.4) kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran. Als een overmatige blootstelling aan dabigatran is vastgesteld bij patiënten met een hoog risico op bloedingen, wordt een verlaagde dosis van 220 mg aanbevolen, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Indien klinisch relevante bloedingen optreden, dient de behandeling onderbroken te worden.

Bij patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan een dosisverlaging overwogen worden i.v.m. het verhoogde risico op majeure gastro-intestinale bloedingen (zie tabel 2 hierboven en rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met dabigatranetexilaat van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (CrCl 50 - ≤ 80 ml/min). Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min) is de aanbevolen dosis dabigatranetexilaat ook 300 mg, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Voor patiënten met een hoog bloedingsrisico dient echter een verlaging van de dosis naar 220 mg dabigatranetexilaat ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag te worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers (P-gp-remmers), d.w.z. amiodaron, kinidine of verapamil

Een dosisaanpassing voor gelijktijdig gebruik van amiodaron of kinidine is niet nodig (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig verapamil gebruiken (zie tabel 2 hierboven en rubriek 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen dabigatranetexilaat en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Gewicht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dabigatranetexilaat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met NVAF.

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten mag de behandeling pas worden ingesteld na een behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel van ten minste 5 dagen. Ter preventie van recidiverende VTE moet de behandeling worden ingesteld na voorafgaande behandeling.

Dabigatranetexilaat-capsules moeten tweemaal daags worden ingenomen, één dosis 's ochtends en één dosis 's avonds, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Het doseringsinterval moet zo dicht mogelijk 12 uren benaderen.

De aanbevolen dosis dabigatranetexilaat-capsules is gebaseerd op het gewicht en de leeftijd van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 4. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast aan het gewicht en de leeftijd.

Voor gewichts- en leeftijdscombinaties die niet in de doseringstabel zijn opgenomen, kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Tabel 4: Enkelvoudige en totale dagelijkse dosis dabigatranetexilaat in milligram (mg) volgens gewicht in kilogram (kg) en leeftijd in jaren van de patiënt

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Enkelvoudige dosis in mg	Totale dagelijkse dosis in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot < 13	8 tot < 9	75	150
13 tot < 16	8 tot < 11	110	220
16 tot < 21	8 tot < 14	110	220
21 tot < 26	8 tot < 16	150	300
26 tot < 31	8 tot < 18	150	300
31 tot < 41	8 tot < 18	185	370
41 tot < 51	8 tot < 18	220	440
51 tot < 61	8 tot < 18	260	520
61 tot < 71	8 tot < 18	300	600
71 tot < 81	8 tot < 18	300	600
> 81	10 tot < 18	300	600

Enkelvoudige doses waarvoor meer dan één capsule nodig is:

300 mg: twee capsules van 150 mg of vier capsules van 75 mg

260 mg: één capsule van 110 mg plus één capsule van 150 mg of één capsule van 110 mg plus twee capsules van 75 mg

220 mg: twee capsules van 110 mg

185 mg: één capsule van 75 mg plus één capsule van 110 mg
150 mg: één capsule van 150 mg of
twee capsules van 75 mg

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling

Voordat de behandeling wordt ingesteld, moet de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) worden geschat met behulp van de formule van Schwartz (de methode voor creatininebepaling dient bij het plaatselijk laboratorium te worden gecontroleerd).

Het behandelen met dabigatranetexilaat van pediatrische patiënten met $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moeten worden behandeld met de dosis volgens tabel 4.

Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden in bepaalde klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie kan afnemen of verslechteren (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen enz.).

Gebruiksduur

De duur van de behandeling moet na het afwegen van de voordelen en risico's op de individuele patiënt worden afgestemd.

Vergeten dosis

Een vergeten dosis dabigatranetexilaat mag nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de vergeten dosis overgeslagen te worden. Er mag nooit een dubbele dosis genomen worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten of hun verzorgers dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zich gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment dat een continue behandeling wordt gestaakt (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)), te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatranetexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):

Patiënten moeten 3 dagen voordat ze het gebruik van dabigatranetexilaat staken, starten met VKA.

Omdat dabigatranetexilaat invloed kan hebben op de *International Normalised Ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's pas beter weergeven als dabigatranetexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatranetexilaat:

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de $INR < 2,0$ is, kan dabigatranetexilaat gegeven worden.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) bij volwassen patiënten
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bij pediatrie patiënten
- Actieve, klinisch significante bloeding
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie van hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracranieële bloeding, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia, zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH, zoals enoxaparine, dalteparine enz.), heparinderivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedaron en de vaste dosis combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

Dabigatranetexilaat dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op de hemostase door de remming van plaatjesaggregatie. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is er voor volwassen patiënten het specifieke antidotum idarucizumab beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrie patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen. Vers vol bloed of vers bevroren plasma, concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd), recombinant factor VIIa- of bloedplaatjesconcentraten zijn andere mogelijke opties bij volwassen patiënten (zie ook rubriek 4.9).

In klinische onderzoeken werd dabigatranetexilaat gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen. Er werd een verhoogd risico waargenomen bij ouderen (≥ 75 jaar) bij het doseringsschema van tweemaal daags 150 mg. Andere risicofactoren (zie ook tabel 5) waren gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel en acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), alsook de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux.

Risicofactoren

Tabel 5 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding kunnen verhogen.

Tabel 5: Factoren die de kans op een bloeding kunnen verhogen

	Risicofactor
Farmacodynamische en farmacokinetische factoren	Leeftijd \geq 75 jaar
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	<p><u>Belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Matig verminderde nierfunctie bij volwassen patiënten (CrCl 30-50 ml/min) • Sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.3 en 4.5) • Gelijktijdig gebruik van lichte tot matige P-glycoproteïneremmers (bijvoorbeeld amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor; zie rubriek 4.5) <p><u>Minder belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laag lichaamsgewicht (< 50 kg) bij volwassen patiënten
Farmacodynamische interacties (zie rubriek 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID's • SSRI's of SNRI's <p>Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken</p>
Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Recent biopt, groot trauma • Bacteriële endocarditis • Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdige gebruik van dabigatranetexilaat met P-glycoproteïneremmers is niet onderzocht bij pediatrische patiënten, maar kan het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.5).

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

In het geval van laesies, aandoeningen, procedures en/of farmacologische behandelingen (zoals NSAID's, bloedplaatjesaggregatieremmers, SSRI's en SNRI's, zie rubriek 4.5), die het risico op majeure bloedingen significant verhogen, is een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's nodig. Dabigatranetexilaat mag alleen gegeven worden indien het voordeel opweegt tegen de bloedingsrisico's.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met risicofactoren, waaronder patiënten met actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten mag dabigatranetexilaat alleen gegeven worden indien verwacht wordt dat het voordeel opweegt tegen de bloedingsrisico's.

Nauwgezet klinisch toezicht

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandelingsperiode, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie tabel 5 hierboven). Bijzondere voorzichtigheid is geboden als dabigatranetexilaat gelijktijdig wordt toegediend met verapamil, amiodaron, kinidine of claritromycine (P-glycoproteïneremmers) en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen, wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

Patiënten die acuut nierfalen ontwikkelen, moeten de behandeling met dabigatranetexilaat stoppen (zie ook rubriek 4.3).

Indien ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt en moet de oorzaak van de bloeding worden onderzocht en kan gebruik van het specifieke antidotum (idarucizumab) worden overwogen bij volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen. Voor pediatrische patiënten moeten de lokale esylaataanbevelingen voor protonpompremmers worden gevolgd.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

Hoewel bij behandeling met dit geneesmiddel over het algemeen geen routinematige controle van de antistolling nodig is, kan het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te signaleren bij aanvullende risicofactoren.

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1).

De *international normalised ratio* (INR)-test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

Tabel 6 laat drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten zien die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen. Respectieve drempelwaarden voor pediatrische patiënten zijn niet bekend (zie rubriek 5.1).

Tabel 6: Drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen

Test (dalwaarde)	Indicatie	
	Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie	CVA-preventie bij AF en DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x keer de bovengrens van normaal]	Geen gegevens	> 3
aPTT [x keer de bovengrens van normaal]	> 1,3	> 2
INR	Niet uitvoeren	Niet uitvoeren

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

Het gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA kan overwogen worden als de patiënt zich presenteert met een dTT, ECT of aPTT die de bovengrens van normaal (ULN) niet overschrijdt, volgens de lokale referentiewaarden.

Operaties en ingrepen

Patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Daarom kan het nodig zijn om het gebruik van dabigatranetexilaat tijdelijk te staken bij chirurgische ingrepen.

Patiënten kunnen dabigatranetexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor behandeling met tweemaal daags 110 mg dabigatranetexilaat bij patiënten die katheterablatie ondergaan bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling tijdelijk wordt gestaakt voor ingrepen en het controleren van de antistolling is dan noodzakelijk. De klaring van dabigatran kan bij patiënten met nierinsufficiëntie langer duren (zie rubriek 5.2). Dit dient overwogen te worden voorafgaand aan elke procedure. In deze gevallen kan een antistollingstest (zie rubriek 4.4 en 5.1) helpen te bepalen of de hemostase nog steeds verstoord is.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (idarucizumab) voor dabigatran beschikbaar voor volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Bij neutralisatie van dabigatrantherapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte. Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is bereikt, kan de behandeling met dabigatranetexilaat 24 uur na de toediening van idarucizumab weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Indien mogelijk, dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien de operatie niet uitgesteld kan worden, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep.

Electieve operatie

Indien mogelijk dient dabigatranetexilaat ten minste 24 uur voor een invasieve ingreep of operatie te worden gestaakt. Indien patiënten een hoger risico op bloedingen hebben of een grote operatie ondergaan waarbij totale hemostase mogelijk noodzakelijk is, dient het overwogen te worden om dabigatranetexilaat 2-4 dagen voor de operatie te staken.

Tabel 7 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten.

Tabel 7: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten

Nierfunctie (CrCl in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Het gebruik van dabigatranetexilaat dient voor een electieve operatie te worden gestaakt	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor

≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)
-------------	------	----------------	-----------------------------

De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrische patiënten zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrische patiënten

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran staken vóór een electieve chirurgische ingreep
> 80	24 uur ervoor
50 – 80	2 dagen ervoor
< 50	Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatisch of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatranetexilaat wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

Na een invasieve procedure of operatie dient de behandeling met dabigatranetexilaat zo snel mogelijk hervat/gestart te worden, mits de klinische situatie dit toelaat en adequate hemostase is bereikt.

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een verminderde nierfunctie (zie ook tabel 5), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Patiënten met een hoog overlijdensrisico tijdens operaties en met intrinsieke risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat bij deze patiënten zijn beperkt en deze patiënten moeten daarom met voorzichtigheid behandeld worden.

Operatieve behandeling van een heupfractuur

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dabigatranetexilaat bij patiënten die een operatieve behandeling van een heupfractuur ondergaan. Daarom wordt behandeling met dabigatranetexilaat niet aanbevolen.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden > 2 ULN waren uitgesloten van deelname aan de hoofdonderzoeken. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van dabigatranetexilaat niet aanbevolen bij deze populatie. Een verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren wordt verwacht dat dit de plasmaconcentraties van dabigatran verlaagt; dit dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals dabigatranetexilaat worden niet aanbevolen bij

patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidensyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β_2 -glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Myocardinfarct (MI)

In het fase III-onderzoek RE-LY (CVA-preventie bij AF, zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van MI respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag, dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag en warfarine, een toename in het relatieve risico voor dabigatran van 29% en 27% ten opzichte van warfarine. Ongeacht de behandeling werd het hoogste absolute risico op een myocardinfarct waargenomen bij de volgende subgroepen, met een vergelijkbaar relatief risico: patiënten met een myocardinfarct in de anamnese, patiënten van 65 jaar en ouder met diabetes dan wel coronair vaatlijden, patiënten met een linkerventrieklejectiefractie < 40%, patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Verder werd een verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig ook acetylsalicylzuur plus clopidogrel of alleen clopidogrel gebruikten.

In de drie actief gecontroleerde DVT/PE fase III-onderzoeken werd een hoger percentage MI's gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat dan bij patiënten die warfarine kregen: 0,4% vs. 0,2% in de kortdurende onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II; en 0,8% vs. 0,1% in het langetermijnonderzoek RE-MEDY. In dit onderzoek was de toename statistisch significant ($p=0,022$).

In het RE-SONATE-onderzoek, waarin dabigatranetexilaat werd vergeleken met placebo, was het percentage MI 0,1% bij de patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat en 0,2% bij de patiënten die placebo kregen.

Patiënten met actieve kanker (DVT/PE, pediatrische VTE)

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met actieve kanker en DVT/PE zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid voor pediatrische patiënten met actieve kanker.

Pediatrische patiënten

Voor bepaalde zeer specifieke pediatrische patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een dunne darmziekte waarbij de absorptie verstoord kan zijn, dient het gebruik van een anticoagulans met parenterale toedieningsweg te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

Dabigatranetexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïneremmers (zie tabel 9) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet klinisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Dosisverlagingen kunnen nodig zijn in combinatie met sommige P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

Tabel 9: Interacties met transporters

<i>P-glycoproteïneremmers</i>
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>

Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatranetexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} - en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van <i>in-vitro</i> -resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.
Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat en de vaste dosis-combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatranetexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de C_{max} en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en de formulering van verapamil (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p> <p>De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilformulering met directe afgifte toegediend 1 uur voor inname van dabigatranetexilaat (ongeveer 2,8-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een formulering met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC).</p> <p>Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatranetexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.</p>
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metabooliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C _{max} van dabigatran namen respectievelijk ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. Dabigatranetexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De AUC _{τ,ss} en C _{max,ss} van dabigatran namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Claritromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C _{max} waargenomen.

Ticagrelor	<p>Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatranetexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatranetexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatranetexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen.</p>
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabigatranetexilaat gelijktijdig met posaconazol wordt toegediend.
<u>P-glycoproteïne-inductoren</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	<p>Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran.</p> <p>Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5% en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.</p>
<u>Proteaseremmers zoals ritonavir</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bijvoorbeeld ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van dabigatranetexilaat met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<u>P-glycoproteïnesubstraat</u>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie dabigatranetexilaat tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

Er is geen of slechts weinig ervaring met de volgende behandelingen, die de kans op bloedingen, in combinatie met het gebruik van dabigatranetexilaat, kunnen verhogen: anticoagulantia zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) en heparinderivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische geneesmiddelen, vitamine K-antagonisten, rivaroxaban of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.3), en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen zoals GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran en sulfipyrazon (zie rubriek 4.4).

Op basis van de gegevens die zijn verzameld uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is waargenomen dat bij het gelijktijdige gebruik van andere orale of parenterale anticoagulantia de incidentie van majeure bloedingen

met zowel dabigatranetexilaat als warfarine ongeveer 2,5 maal verhoogd wordt. Dit is vooral gerelateerd aan situaties waarbij omzetting van het ene naar het andere anticoagulans plaatsvindt (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur of clopidogrel, verdubbelde ongeveer het percentage van majeure bloedingen met zowel dabigatranetexilaat als warfarine (zie rubriek 4.4).

UFH kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Tabel 10: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatranetexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik in de RE-LY-studie verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatranetexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 mg of 600 mg clopidogrel werden de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloedingen verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdige gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatranetexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3 dagen durende behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatranetexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatranetexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling dan na een behandeling met alleen dabigatranetexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het <i>carry-over</i> effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

Andere interacties

Tabel 11: Andere interacties

<u>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</u>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in RE-LY in alle behandelde groepen.
<u>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</u>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van Dabigatranetexilaat Leon Farma en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met Dabigatranetexilaat Leon Farma toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van Dabigatranetexilaat Leon Farma niet te verminderen.
Ranitidine	De toediening van ranitidine samen met dabigatranetexilaat had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

Interacties gekoppeld aan het metabole profiel van dabigatranetexilaat en dabigatran

Dabigatranetexilaat en dabigatran worden niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en hebben *in vitro* geen effect op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Hieraan gerelateerde interacties tussen geneesmiddelen worden daarom niet verwacht bij dabigatran.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Dabigatranetexilaat Leon Farma.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zwangere vrouwen dienen niet met Dabigatranetexilaat te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van dabigatran op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Dabigatranetexilaat.

Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij dieronderzoek werd een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van een daling in innesteling en een toename in verlies van eicellen voordat innesteling plaatsvindt bij 70 mg/kg (overeenkomend met een vijfmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling in vergelijking met patiënten). Er werden geen andere effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. De mannelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed. Bij doses die toxisch waren voor de moeders (overeenkomend met een vijf- tot tienmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en in de embryofoetale levensvatbaarheid samen met een toename van foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een viermaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als waargenomen bij patiënten).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dabigatranetexilaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dabigatranetexilaat is geëvalueerd in klinische studies bij in totaal ongeveer 64.000 patiënten; daarvan werden ongeveer 35.000 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat.

In totaal ondervond ongeveer 9% van de patiënten behandeld voor electieve heup- of knieoperatie (kortetermijnbehandeling gedurende maximaal 42 dagen), 22% van de patiënten met atriumfibrilleren behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie (langetermijnbehandeling gedurende maximaal 3 jaar), 14% van de patiënten behandeld voor DVT/PE en 15% van de patiënten preventief behandeld voor recidiverende DVT/PE bijwerkingen.

De meest gemelde voorvallen zijn bloedingen. Deze kwamen voor bij ongeveer 14% van de patiënten, die gedurende korte termijn behandeld werden voor electieve heup- of knieervangende operaties, 16,6% van de patiënten met atriumfibrilleren, die gedurende lange termijn behandeld werden ter preventie van CVA en systemische embolie, en 14,4% van de volwassen patiënten die behandeld werden voor DVT/PE. Verder kwamen bloedingen voor bij 19,4% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-MEDY (volwassen patiënten) en bij 10,5% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-SONATE (volwassen patiënten).

Omdat de patiëntenpopulaties behandeld voor de drie indicaties niet vergelijkbaar zijn en bloedingsvoorvallen verdeeld zijn over meerdere systeem/orgaanklassen (SOC), is de samenvattende beschrijving van majeure en andere bloedingen opgedeeld per indicatie en weergegeven in tabel 13-17 hieronder.

Er kunnen majeure of ernstige bloedingen optreden, hoewel deze in klinisch onderzoek met lage frequentie zijn gerapporteerd. Deze bloedingen kunnen, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, leiden tot invaliditeit, levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 12 toont de bijwerkingen die zijn vastgesteld in studies en zijn gebleken uit gegevens na het in de handel brengen bij de indicaties: primaire preventie van VTE na een heup- of knieervangende operatie, preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, DVT/PE-behandeling en preventie van DVT/PE. Ze zijn geassocieerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 12: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Frequentie		
	Primaire preventie van VTE na een heup- of knieervangende operatie	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	DVT/PE- behandeling en -preventie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Soms	Vaak	Soms
Verlaagd hemoglobine	Vaak	Soms	Niet bekend
Trombocytopenie	Zelden	Soms	Zelden
Verlaagde hematocriet	Soms	Zelden	Niet bekend
Neutropenie	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Agranulocytose	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms	Soms
Uitslag	Zelden	Soms	Soms
Pruritus	Zelden	Soms	Soms
Anafylactische reactie	Zelden	Zelden	Zelden
Angio-oedeem	Zelden	Zelden	Zelden
Urticaria	Zelden	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen			
Intracranieële bloeding	Zelden	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen			
Hematoom	Soms	Soms	Soms
Bloeding	Zelden	Soms	Soms
Wondbloeding	Soms	-	

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Zelden	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak
Buikpijn	Zelden	Vaak	Soms
Diarree	Soms	Vaak	Soms
Dyspepsie	Zelden	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Soms	Vaak	Soms
Rectale bloeding	Soms	Soms	Vaak
Hemorroidale bloeding	Soms	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Zelden	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms	Soms
Dysfagie	Zelden	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen			
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Vaak	Soms	Soms
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms	Soms	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms	Soms	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms	Zelden	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huidbloeding	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			
Hemartrose	Soms	Zelden	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden	-	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Traumatische bloeding	Soms	Zelden	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden	Zelden	Zelden
Postprocedureel hematoom	Soms	-	-
Postprocedurele bloeding	Soms	-	
Postoperatieve anemie	Zelden	-	-
Postprocedurele afscheiding	Soms	-	-
Wondsecretie	Soms	-	-
Chirurgische en medische verrichtingen			
Wonddrainage	Zelden	-	-
Postprocedurele drainage	Zelden	-	-

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van dabigatranetexilaat gepaard gaan met een verhoogd risico op verborgen of manifeste bloedingen van weefsels of organen. De tekenen, symptomen en ernst (waaronder een fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate en de omvang van de bloeding en/of anemie. In de klinische onderzoeken werden bloedingen van het slijmvlies (bijvoorbeeld gastro-intestinaal, urogenitaal) vaker gezien bij langdurige behandelingen met dabigatranetexilaat in vergelijking met VKA-behandeling. Derhalve zijn naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumtesten van hemoglobine/hematocriet waardevol om verborgen bloedingen te detecteren. Het risico op bloedingen kan in sommige patiëntengroepen verhoogd zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie en/of een gelijktijdige behandeling die de hemostase beïnvloedt of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.4 Risico op bloedingen). Bloedingscomplicaties kunnen zich presenteren als zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock.

Bekende bloedingscomplicaties zoals compartimentsyndroom en acuut nierfalen als gevolg van hypoperfusie en anticoagulans-gerelateerde nefropathie bij patiënten met daarvoor gevoelige risicofactoren zijn gemeld met dabigatranetexilaat. Om die reden dient de mogelijkheid van een bloeding in overweging te worden genomen bij de beoordeling van de toestand van een antistollingspatiënt. In geval van oncontroleerbare bloeding is er voor volwassen patiënten een specifiek antidotum voor dabigatran, idarucizumab, beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

In tabel 13 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar VTE-preventie.

Tabel 13: Het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen

	Dabigatranetexilaat 150 mg eenmaal per dag N (%)	Dabigatranetexilaat 220 mg eenmaal per dag N (%)	Enoxaparine N (%)
Behandeld	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Majeure bloeding	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Alle bloedingen	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAf, met een of meer risicofactoren

Tabel 14 toont voorvallen van bloeding opgedeeld in majeure en andere bloedingen in de kernstudie naar de preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren.

Tabel 14: Voorvallen van bloeding in een studie naar de preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Majeure bloeding	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracranieële bloeding	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatale bloeding	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mineure bloeding	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Alle bloedingen	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag of 150 mg tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op levensbedreigende bloedingen en intracranieële bloedingen in vergelijking met patiënten die behandeld werden met warfarine [$p < 0,05$]. Beide doseringen

dabigatranetexilaat gaven ook een statistisch significant lagere totale incidentie van bloedingen. Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op majeure bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (*hazardratio* 0,81 [$p = 0,0027$]). Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, liepen een significant hoger risico op majeure gastro-intestinale bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (*hazardratio* 1,48 [$p = 0,0005$]). Dit effect werd voornamelijk waargenomen bij patiënten ≥ 75 jaar. Het klinische voordeel van dabigatran in vergelijking met warfarine ten aanzien van de preventie van CVA en systemische embolie en de afname van het risico op intracranieële bloedingen wordt behouden over verschillende subgroepen, bijvoorbeeld nierfunctiestoornis, leeftijd, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals antistollingsmiddelen of P-gp-remmers. Hoewel bepaalde subgroepen van patiënten een verhoogd risico hebben op majeure bloedingen wanneer ze behandeld worden met een antistollingsmiddel, is het overmatige risico op bloedingen bij dabigatran te wijten aan gastro-intestinale bloedingen, die meestal zijn waargenomen in de eerste 3-6 maanden na aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat.

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE-behandeling)

Tabel 15 toont de bloedingen in de gepoolde kernonderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar behandeling van DVT en PE. In de gepoolde onderzoeken waren de primaire eindpunten op het gebied van veiligheid (majeure bloeding, majeure of klinisch relevante bloeding en alle bloedingen) significant lager dan met warfarine op een nominaal alfaniveau van 5%.

Tabel 15: Bloedingen in de onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar de behandeling van DVT en PE

	Dabigatranetexilaat at 150 mg tweemaal daags	Warfarine	<i>Hazardratio</i> vs. warfarine (95%-betrouwbaarheids- interval)
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2.456	2.462	
Majeure bloedingen	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Majeure gastro-intestinale bloeding	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Levensbedreigende bloeding	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle gastro-intestinale bloedingen	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

De bloedingen werden voor beide behandelingen geteld vanaf de eerste inname van dabigatranetexilaat of warfarine na afloop van de parenterale behandeling (periode alleen orale behandeling). Dit omvat alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met dabigatranetexilaat. Alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met warfarine zijn hierbij opgenomen, behalve de bloedingen tijdens de overlapperperiode tussen warfarine en parenterale behandeling.

Tabel 16 toont de bloedingen in het kernonderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE. Sommige bloedingen (majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen; alle bloedingen) waren significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die dabigatranetexilaat kregen in vergelijking met die patiënten die warfarine kregen.

Tabel 16: Bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE

	Dabigatranetexila at 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio (HR) vs. warfarine (95%- betrouwbaarheids- interval)
Behandelde patiënten	1.430	1.426	
Majeure bloedingen	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niet te berekenen*
Majeure gastro- intestinale bloeding	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Alle bloedingen	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Alle gastro-intestinale bloedingen	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR niet te schatten omdat er in geen van beide cohorten/behandelgroepen een bloeding optrad.

Tabel 17 geeft de bloedingen weer in het kernonderzoek RE-SONATE naar de preventie van DVT en PE. De incidentie van majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen en de incidentie van alle bloedingen was significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die placebo kregen in vergelijking met de patiënten die dabigatranetexilaat kregen.

Tabel 17: Bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE

	Dabigatranetexila at 150 mg tweemaal daags	Placebo	Hazardratio (HR) vs. placebo (95%- betrouwbaarheids- interval)
Behandelde patiënten	684	659	
Majeure bloedingen	2 (0,3%)	0	Niet te berekenen*
Intracranieële bloeding	0	0	Niet te berekenen*
Majeure gastro-intestinale bloeding	2 (0,3%)	0	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	0	0	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Alle bloedingen	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Alle gastro- intestinale bloedingen	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR niet te schatten omdat er in geen van beide behandelgroepen een bloeding optrad.

Agranulocytose en neutropenie

Agranulocytose en neutropenie zijn zeer zelden gemeld tijdens gebruik na goedkeuring van dabigatranetexilaat. Omdat bijwerkingen postmarketing zijn gemeld, van een populatie waarvan de grootte niet zeker is, is het niet mogelijk om de frequentie ervan op betrouwbare wijze vast te stellen. De meldingsfrequentie werd geschat op 7 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor agranulocytose en 5 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor neutropenie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van dabigatranetexilaat bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten is onderzocht in twee fase III-onderzoeken (DIVERSITY en 1160.108). In totaal werden 328 pediatrie patiënten behandeld met dabigatranetexilaat. De patiënten kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering van dabigatranetexilaat.

In het algemeen wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel bij kinderen gelijk is aan dat bij volwassenen.

In totaal ondervond 26% van de pediatrie patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat voor VTE en voor preventie van recidiverende VTE, bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 18 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn waargenomen in de studies bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten. Ze zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 18: Bijwerkingen

	Frequentie
Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Soms
Trombocytopenie	Vaak
Verlaagde hematocriet	Soms
Neutropenie	Soms
Agranulocytose	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Uitslag	Vaak
Pruritus	Soms
Anafylactische reactie	Niet bekend
Angio-oedeem	Niet bekend
Urticaria	Vaak
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracranieële bloeding	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hematoom	Vaak
Bloeding	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Vaak
Hemoptoë	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Buikpijn	Soms
Diarree	Vaak
Dyspepsie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Rectale bloeding	Soms
Hemorroïdale bloeding	Niet bekend

Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Niet bekend
Gastro-oesofagitis	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Vaak
Braken	Vaak
Dysfagie	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Niet bekend
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Vaak
Hyperbilirubinemie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huidbloeding	Soms
Alopecia	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Hemartrose	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op de plaats van de injectie	Niet bekend
Bloeding op de plaats van de katheter	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Traumatische bloeding	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Niet bekend

Bloedingsreacties

In de twee fase III-onderzoeken bij de indicatie behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten hadden in totaal 7 patiënten (2,1%) een majeure bloeding, 5 patiënten (1,5%) een klinisch relevante niet-majeure bloeding en 75 patiënten (22,9%) een mineure bloeding. In het algemeen was de frequentie van bloedingsvoorvallen hoger in de oudste leeftijdsgroep (12 tot < 18 jaar: 28,6%) dan in de jongere leeftijdsgroepen (geboorte tot < 2 jaar: 23,3%; 2 tot < 12 jaar: 16,2%). Majeure of ernstige bloeding, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, kunnen leiden tot invaliditeit, kunnen levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overschrijding van de aanbevolen dabigatranetexilaat-dosering wordt de patiënt blootgesteld aan een toegenomen risico op bloedingen.

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Een gekalibreerde kwantitatieve dTT-test of herhaaldelijke dTT-metingen kunnen de tijd voorspellen waarop bepaalde dabigatranspiegels bereikt zullen worden (zie rubriek 5.1), ook wanneer aanvullende maatregelen, zoals dialyse, zijn gestart.

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met dabigatranetexilaat vereisen. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden

gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

Bij bloedingscomplicaties moet de behandeling met dabigatranetexilaat worden stopgezet en moet de oorzaak van de bloeding worden onderzocht. Afhankelijk van de klinische situatie dient passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume, naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd. In situaties waarin het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is voor volwassen patiënten het specifieke antidotum om het farmacodynamische effect van dabigatran te antagoniseren (idarucizumab) beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrie patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd) of recombinant factor VIIa kunnen worden overwogen. Er is enig bewijs uit experimenteel onderzoek dat de rol van deze geneesmiddelen in het omkeren van het antistollingseffect van dabigatran ondersteunt, maar de gegevens over hun nut in een klinische setting alsmede over het mogelijke risico op *rebound* trombo-embolie zijn erg beperkt. Stollingstesten kunnen onbetrouwbaar worden na toediening van voorgestelde concentraten van stollingsfactoren. De resultaten van deze testen dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Ook dient toediening van bloedplaatjesconcentraten te worden overwogen in gevallen waarbij trombocytopenie aanwezig is of langwerkende aggregatiereemers zijn gebruikt. Elke symptomatische behandeling dient toegepast te worden naar inzicht van de arts.

In het geval van majeure bloedingen dient, afhankelijk van de plaatselijke beschikbaarheid, een consult met een specialist op stollingsgebied overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07.

Werkingsmechanisme

Dabigatranetexilaat is een klein-moleculaire prodrug die geen enkele farmacologische activiteit vertoont. Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel geabsorbeerd en omgezet in dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en in de lever. Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele directe trombineremmer en is de belangrijkste werkende vorm in het plasma.

Aangezien trombine (serineprotease) de omzetting van fibrinogeen naar fibrine mogelijk maakt tijdens de stollingscascade, voorkomt remming ervan het ontstaan van trombi. Dabigatran remt vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende dabigatranetexilaat in verschillende diermodellen voor trombose.

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

De gekalibreerde kwantitatieve verdunde TT (dTT)-test geeft een schatting van de dabigatranconcentratie in plasma, die vergeleken kan worden met de verwachte dabigatranconcentraties in plasma. Als het resultaat van de gekalibreerde dTT-test een dabigatranconcentratie in plasma is die gelijk is aan of lager is dan de grens voor kwantificatie, dan moet een aanvullende coagulatie-test zoals TT, ECT of aPTT worden overwogen.

De ECT kan een directe meting leveren van de activiteit van directe trombineremmers.

De aPTT-test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. De aPTT-test heeft echter een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoewel hoge aPTT-waarden voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, wijst een hoge aPTT-waarde erop dat de patiënt is geanticoaguleerd.

Over het algemeen kan worden aangenomen dat deze metingen van de antistollingsactiviteit een afspiegeling zijn van de dabigatranspiegels en gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van het bloedingsrisico, d.w.z. dat een overschrijding van het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran of van coagulatiestesten zoals de aPTT bij dalconcentratie (voor aPTT-drempelwaarden, zie rubriek 4.4, tabel 6), beschouwd wordt als geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op bloedingen.

Primaire preventie van VTE in de orthopedische chirurgie

De geometrisch gemiddelde *steady state* (na dag 3) piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 220 mg dabigatranetexilaat, was 70,8 ng/ml, met een bereik van 35,2-162 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik). De geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 24 uur na een dosis van 220 mg dabigatran), was gemiddeld 22,0 ng/ml, met een bereik van 13,0-35,7 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

In een specifiek onderzoek met uitsluitend patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) 30-50 ml/min) die behandeld werden met eenmaal daags 150 mg dabigatranetexilaat, was de geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval, gemiddeld 47,5 ng/ml, met een bereik van 29,6-72,2 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten die na een heup- of knieervangende operatie behandeld werden met eenmaal daags 220 mg dabigatranetexilaat ter preventie van VTE's

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma 67 ng/ml (gemeten op 20-28 uur na de vorige dosis) (zie rubriek 4.4 en 4.9);
- bedroeg het 90^e percentiel van de aPTT bij dalconcentratie (20-28 uur na de vorige dosis) 51 seconden, wat 1,3 keer de bovengrens van normaal zou zijn.

De ECT werd niet gemeten bij patiënten die na een heup- of knieervangende operatie behandeld werden met eenmaal daags 220 mg dabigatranetexilaat ter preventie van VTE's.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)

De geometrisch gemiddelde *steady state* piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, was 175 ng/ml, met een bereik van 117-275 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik). De geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, 's morgens gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran), was gemiddeld 91,0 ng/ml, met een bereik van 61,0-143 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten met NVAF die behandeld werden met tweemaal daags 150 mg dabigatranetexilaat ter preventie van CVA en systemische embolie

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma ongeveer 200 ng/ml (gemeten op 10-16 uur na de vorige dosis),
- heeft een ECT bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis), die verhoogd is tot ongeveer 3 keer de bovengrens van normaal, betrekking op het waargenomen 90^e percentiel van 103 seconden van de ECT-verlenging,
- komt een aPTT-ratio van meer dan 2 keer de bovengrens van normaal (aPTT-verlenging van ongeveer 80 seconden) bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis) overeen met het 90^e percentiel van waarnemingen.

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)

Bij patiënten die behandeld werden voor DVT en PE met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags, was de geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten binnen 10-16 uur na de dosis aan het eind van het doseringsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran) 59,7 ng/ml met een spreiding van 38,6-94,5 ng/ml (25^e-75^e percentiel). Voor de behandeling van DVT en PE met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags:

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma ongeveer 146 ng/ml (gemeten op 10-16 uur na de vorige dosis),
- heeft een ECT bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis), die verhoogd is tot ongeveer 2,3 keer de waarde van baseline, betrekking op het waargenomen 90^e percentiel van 74 seconden van de ECT-verlenging,
- was het 90^e percentiel van de dal-aPTT (10-16 uur na de vorige dosis) 62 seconden, dat is 1,8 keer de waarde op baseline.

Van patiënten die behandeld worden voor de preventie van recidiverende DVT en PE met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

Klinische onderzoeken naar profylaxe van VTE na grote gewrichtsvervangende operaties

In 2 grote, gerandomiseerde, dubbelblinde dosisbevestigingsonderzoeken met parallelle groepen, kregen patiënten die een electieve grote orthopedische operatie ondergingen (één onderzoek bij knievervangende operatie en één onderzoek bij heupvervangende operatie) 75 mg of 110 mg dabigatranetexilaat binnen 1-4 uur na de operatie, en daarna vervolgens eenmaal daags 150 mg of 220 mg, wanneer hemostase was vastgesteld, of enoxaparine 40 mg op de dag voorafgaand aan de operatie en vervolgens dagelijks na de operatie.

In het RE-MODEL-onderzoek (knievervangende) duurde de behandeling 6-10 dagen en in het RE-NOVATE-onderzoek (heupvervangende) 28-35 dagen. In totaal werden respectievelijk 2076 (knie) en 3494 (heup) patiënten behandeld.

Het samengestelde primaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit het totale aantal VTE (inclusief longembolie (PE), proximale en distale DVT, zowel symptomatische als asymptomatische vastgesteld tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle oorzaken. Het samengestelde secundaire eindpunt bestond uit ernstige VTE (inclusief PE en proximale DVT, zowel symptomatische als asymptomatische vastgesteld tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door VTE-gerelateerde oorzaken, en wordt beschouwd als klinisch meer relevant. De resultaten van beide onderzoeken lieten zien dat het antitrombotische effect van 220 mg en 150 mg dabigatranetexilaat statistisch niet ondergeschikt is aan dat van enoxaparine op het gebied van totaal aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken. De geschatte gemiddelde incidentie van ernstige VTE en aan VTE-gerelateerde mortaliteit voor de 150 mg dosering was iets slechter dan die voor enoxaparine (tabel 19). Beter resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij de gemiddelde schatting voor ernstige VTE iets beter was dan die voor enoxaparine (tabel 19).

De klinische onderzoeken zijn uitgevoerd in een patiëntenpopulatie met een gemiddelde leeftijd > 65 jaar.

Er waren in klinische fase 3-onderzoeken geen verschillen in werkzaamheids- en veiligheidsgegevens tussen mannen en vrouwen.

In de onderzochte patiëntenpopulatie van RE-MODEL en RE-NOVATE (5.539 behandelde patiënten) had 51% van de patiënten gelijktijdig hypertensie, 9% gelijktijdig diabetes, 9% een gelijktijdige coronaire vaatziekte en 20% een anamnese met veneuze insufficiëntie. Geen van deze aandoeningen vertoonde invloed op de effecten van dabigatran op VTE-preventie of de mate van bloeding.

Gegevens voor het belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteitseindpunt waren homogeen voor wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt en zijn weergegeven in tabel 19.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 20.

Gegevens voor vastgestelde majeure bloedingepunten zijn in tabel 21 hieronder weergegeven.

Tabel 19: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische chirurgieonderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg eenmaal per dag	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
N	909	888	917
Incidentie (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,78	1,09	
95%-BI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (knie)			
N	506	527	511
Incidentie (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,73	1,08	
95%-BI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabel 20: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische chirurgieonderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg eenmaal per dag	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
N	880	874	897
Incidentie (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,9	1,28	
95%-BI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (knie)			
N	503	526	512
Incidentie (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Risicoverhouding t.o.v. enoxaparine	0,97	1,07	
95%-BI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabel 21: Majeure bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Dabigatranetexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg eenmaal per dag	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
Behandelde patiënten N	1.146	1.163	1.154
Aantal MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knie)			
Behandelde patiënten N	679	703	694
Aantal MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAf, met een of meer risicofactoren

Het klinisch bewijs voor de werkzaamheid van dabigatranetexilaat is afkomstig uit het RE-LY-onderzoek (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), een multicenter, multinationale, gerandomiseerde studie met parallelle groepen met twee geblindeerde doses van dabigatranetexilaat (110 mg en 150 mg tweemaal per dag) vergeleken met *open-label* warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren met een matig tot hoog risico op CVA en systemische embolie. Het primaire doel van deze studie was het bepalen of dabigatranetexilaat niet inferieur was aan warfarine in het verminderen van het optreden van het samengestelde eindpunt CVA en systemische embolie. Statistische superioriteit werd eveneens geanalyseerd.

In de RE-LY-studie werden in totaal 18.113 patiënten gerandomiseerd, met een gemiddelde leeftijd van 71,5 jaar en een gemiddelde CHADS₂-score van 2,1. De patiëntenpopulatie bestond voor 64% uit mannen, voor 70% uit patiënten van Kaukasische afkomst en voor 16% uit patiënten van Aziatische afkomst. Voor patiënten gerandomiseerd naar warfarine was het gemiddelde percentage van tijd in het therapeutische gebied (TTR) (INR 2-3) 64,4% (mediane TTR 67%).

De RE-LY-studie toonde aan dat dabigatranetexilaat, bij een dosis van 110 mg tweemaal per dag, niet inferieur is aan warfarine ter preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, met een verminderd risico op intracranieële bloeding, alle bloedingen en majeure bloedingen. Bij de dosis van 150 mg tweemaal per dag wordt het risico op ischemische en hemorragische CVA, vasculaire dood, intracranieële bloeding en het totale aantal bloedingen significant verminderd in vergelijking met warfarine. De incidentie van majeure bloedingen bij deze dosis was vergelijkbaar met de incidentie bij warfarine. De incidentie van een myocardinfarct was bij dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag en 150 mg tweemaal per dag licht verhoogd vergeleken met warfarine (respectievelijk *hazardratio* 1,29; *p*=0,0929 en *hazardratio* 1,27; *p*=0,1240). Bij verbeterde controle van INR nemen de waargenomen voordelen van dabigatranetexilaat in vergelijking met warfarine af.

Tabel 22 tot en met 24 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 22: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-waarde superioriteit	<i>p</i> = 0,2721	<i>p</i> = 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 23: Analyse van het eerste optreden van ischemische of hemorragische CVA's tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	

p-waarde	0,3553	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-waarde	0,3099	0,1582	
Ischemische CVA			
Incidentie (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-waarde	0,3138	0,0351	
Hemorragische CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-waarde	0,0001	< 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 24: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door cardiovasculaire dood tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Sterfte (alle oorzaken)			
Incidentie (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-waarde	0,1308	0,0517	
Sterfte (vasculaire dood)			
Incidentie (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-waarde	0,2081	0,0430	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 25 en 26 laten de resultaten zien van het primaire eindpunt van werkzaamheid en veiligheid in de relevante subpopulaties.

Voor het primaire eindpunt CVA en systemische embolie werden geen subgroepen (d.w.z. leeftijd, gewicht, geslacht, nierfunctie, etniciteit etc.) vastgesteld met een andere risicoverhouding t.o.v. warfarine.

Tabel 25: *Hazardratio* en 95%-BI voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)

65 ≤ en < 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 ≤ en < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ en < 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)

Bij het primaire veiligheidseindpunt majeure bloedingen werd een interactie van het behandelingseffect met de leeftijd waargenomen. Het relatieve risico op bloedingen met dabigatran nam toe met de leeftijd in vergelijking met warfarine. Het relatieve risico was het hoogst bij patiënten van 75 jaar en ouder. Het gelijktijdige gebruik van de bloedplaatjesaggregatieremmende middelen acetylsalicylzuur of clopidogrel verdubbelt ongeveer de incidentie van majeure bloedingen met zowel dabigatranetexilaat als warfarine. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS₂-score.

Tabel 26: Hazardratio en 95%-BI voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ en < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ en < 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)
Gebruik van acetylsalicylzuur	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Gebruik van clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langdurig, multicenter onderzoek naar de verlengde behandeling met dabigatran bij patiënten met atriumfibrilleren die het RE-LY-onderzoek hebben afgerond)

Het RE-LY-extensieonderzoek (RELY-ABLE) leverde aanvullende veiligheidsinformatie op over een cohort patiënten die dezelfde dosis dabigatranetexilaat bleven gebruiken als die ze in het RE-LY-onderzoek toegewezen hadden gekregen. Patiënten kwamen in aanmerking voor het RELY-ABLE-onderzoek wanneer ze niet permanent gestopt waren met de onderzoeksmedicatie op het moment van hun laatste bezoek in het RE-LY-onderzoek.

Geïnccludeerde patiënten bleven dezelfde dubbelblinde dosis dabigatranetexilaat krijgen die willekeurig was toegewezen in RE-LY, gedurende een follow-up van maximaal 43 maanden na RE-LY (totaal gemiddelde follow-up RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 jaar). Er werden 5.897 patiënten geïnccludeerd. Zij vertegenwoordigden 49% van de patiënten die oorspronkelijk willekeurig dabigatranetexilaat toegewezen hadden gekregen in RE-LY en 86% van de patiënten die geschikt waren voor RELY-ABLE.

Tijdens de aanvullende 2,5 jaar behandeling in RELY-ABLE, met een maximale blootstelling van meer dan 6 jaar (totale blootstelling in RE-LY + RELY-ABLE), werd het veiligheidsprofiel op lange termijn van dabigatranetexilaat bevestigd voor beide onderzochte doses, 110 mg tweemaal daags en 150 mg tweemaal daags. Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen waargenomen.

De percentages *outcome events*, waaronder majeure bloedingen en andere bloedingen, kwamen overeen met die waargenomen in RE-LY.

Gegevens uit niet-interventionele onderzoeken

In een niet-interventioneel onderzoek (GLORIA-AF) werden prospectief veiligheids- en werkzaamheidsgegevens verzameld (in de tweede fase ervan) bij nieuw gediagnosticeerde NVAF-patiënten die dabigatranetexilaat gebruikten in de dagelijkse klinische praktijk. In het onderzoek waren 4.859 patiënten opgenomen die dabigatranetexilaat gebruikten (55% behandeld met 150 mg tweemaal daags, 43% behandeld met 110 mg

tweemaal daags en 2% behandeld met 75 mg tweemaal daags). Patiënten werden gedurende 2 jaar gevolgd. De gemiddelde CHADS₂- en HAS-BLED-scores waren respectievelijk 1,9 en 1,2. De gemiddelde follow-upperiode tijdens de behandeling bedroeg 18,3 maanden. Een majeure bloeding trad op bij 0,97 per 100 patiëntjaren. Een levensbedreigende bloeding werd gemeld bij 0,46 per 100 patiëntjaren, een intracraniale bloeding bij 0,17 per 100 patiëntjaren en een gastro-intestinale bloeding bij 0,60 per 100 patiëntjaren. CVA trad op bij 0,65 per 100 patiëntjaren.

Bovendien werd in een niet-interventioneel onderzoek (Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164) met meer dan 134.000 oudere NVAF-patiënten in de Verenigde Staten (met bijdrage van meer dan 37.500 patiëntjaren met follow-up tijdens behandeling) dabigatranetexilaat (84% van de patiënten werd behandeld met 150 mg tweemaal daags, 16% van de patiënten werd behandeld met 75 mg tweemaal daags) gerelateerd aan een verlaagde kans op ischemische CVA (*hazardratio* 0,80; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,67-0,96), intracraniale bloeding (*hazardratio* 0,34; BI 0,26-0,46) en mortaliteit (*hazardratio* 0,86; BI 0,77-0,96) en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (*hazardratio* 1,28; BI 1,14-1,44), in vergelijking met warfarine. Er werd geen verschil gevonden voor majeure bloeding (*hazardratio* 0,97; BI 0,88-1,07).

Deze waarnemingen in de dagelijkse klinische praktijk komen overeen met het vastgestelde veiligheids- en werkzaamheidsprofiel voor dabigatranetexilaat in het RE-LY-onderzoek bij deze indicatie.

Patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing hebben ondergaan

Een prospectief, gerandomiseerd *open-label* onderzoek (fase IIIb) met geblindeerd eindpunt (PROBE) om de duale therapie met dabigatranetexilaat (110 mg of 150 mg tweemaal daags) plus clopidogrel of ticagrelor (P2Y₁₂-antagonist) vs. tripletherapie met warfarine (aangepast aan een INR 2,0-3,0) plus clopidogrel of ticagrelor en acetylsalicylzuur te beoordelen, werd uitgevoerd onder 2.725 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing hebben ondergaan (RE-DUAL PCI). Patiënten werden gerandomiseerd naar duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal daags, duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags of tripletherapie met warfarine. Oudere patiënten buiten de Verenigde Staten (≥ 80 jaar voor alle landen, ≥ 70 jaar voor Japan) werden willekeurig toegewezen aan de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg of aan de groep met tripletherapie met warfarine. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van majeure bloedingen op basis van de definitie van de ISTH of klinisch relevante niet-majeure bloeding.

De incidentie van het primaire eindpunt was 15,4% (151 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 26,9% (264 patiënten) in de groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,52; 95%-BI 0,42, 0,63; $P < 0,0001$ voor non-inferioriteit en $P < 0,0001$ voor superioriteit) en 20,2% (154 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 25,7% (196 patiënten) in de overeenkomende groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,72; 95%-BI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ voor non-inferioriteit en $P = 0,002$ voor superioriteit). Als onderdeel van de beschrijvende analyse was het aantal majeure bloedingen volgens TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) lager in de beide groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat dan in de groep met tripletherapie met warfarine: 14 incidenten (1,4%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 37 incidenten (3,8%) in de groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,37; 95%-BI 0,20, 0,68; $P = 0,002$) en 16 incidenten (2,1%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 30 incidenten (3,9%) in de overeenkomende groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,51; 95%-BI 0,28, 0,93; $P = 0,03$). Beide groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat hadden lagere cijfers in intracraniale bloeding dan de overeenkomende groep met tripletherapie met warfarine: 3 incidenten (0,3%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 10 incidenten (1,0%) in de groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,30; 95%-BI 0,08, 1,07; $P = 0,06$) en 1 incident (0,1%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 8 incidenten (1,0%) in de overeenkomende groep met tripletherapie met warfarine (HR 0,12; 95%-BI 0,02, 0,98; $P = 0,047$). De incidentie van het samengestelde werkzaamheidseindpunt overlijden, trombo-embolische incidenten (myocardinfarct, CVA of systemische embolie) of ongeplande revascularisatie in de twee gecombineerde groepen duale therapie met dabigatranetexilaat was niet inferieur ten opzichte van de groep met tripletherapie met warfarine (respectievelijk 13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; 95%-BI: 0,84, 1,29; $P = 0,0047$ voor non-inferioriteit). Er waren geen statistische verschillen in de individuele onderdelen van de werkzaamheidseindpunten tussen ofwel groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat ofwel groepen met tripletherapie met warfarine.

Dit onderzoek toonde aan dat duale therapie, met dabigatranetexilaat en een P2Y₁₂-antagonist, het risico op bloeding significant verminderde ten opzichte van tripeltherapie met warfarine, met non-inferioriteit voor de trombo-embolische incidenten gezamenlijk bij patiënten met atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing hebben ondergaan.

Behandeling van DVT en PE bij volwassenen (behandeling DVT/PE)

De werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht in de twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde replicatieonderzoeken met parallelle groepen RE-COVER en RE-COVER II. In deze onderzoeken werd dabigatranetexilaat (150 mg tweemaal daags) vergeleken met warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij patiënten met acute DVT en/of PE. De primaire doelstelling van deze studies was vaststelling van de non-inferioriteit van dabigatranetexilaat ten opzichte van warfarine voor de reductie van optreden van het primaire eindpunt, de combinatie van recidiverende symptomatische DVT en/of PE en gerelateerde sterfgevallen binnen de behandelperiode van 6 maanden.

In de gepoolde RE-COVER- en RE-COVER II-onderzoeken werden in totaal 5.153 patiënten gerandomiseerd. 5.107 patiënten werden behandeld.

De duur van de behandeling met een vaste dosis dabigatran was 174,0 dagen zonder controle van de bloedstolling. Voor de patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 60,6%.

Uit de onderzoeken bleek dat behandeling met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags niet inferieur was aan de behandeling met warfarine (non-inferioriteitsmarge voor RE-COVER en RE-COVER II: 3,6 voor het risicoverschil en 2,75 voor de *hazardratio*).

Tabel 27: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode voor de gepoolde onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II

	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Behandelde patiënten	2.553	2.554
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
<i>Hazardratio vs. warfarine (95%-betrouwbaarheidsinterval)</i>	1,09 (0,77; 1,54)	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatische DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatische PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-gerelateerde dood	4 (0,2%)	3 (0,1%)

95%-betrouwbaarheids-interval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Dood door alle oorzaken	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95%-betrouwbaarheids-interval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (preventie DVT/PE)

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallelle groepen werden verricht bij patiënten die eerder waren behandeld met anticoagulantia. In RE-MEDY, een warfarine-gecontroleerde studie, werden patiënten geïncludeerd die al 3 tot 12 maanden behandeld waren en bij wie verdere behandeling met anticoagulantia nodig was en in RE-SONATE, de placebogecontroleerde studie, werden patiënten geïncludeerd die al 6 tot 18 maanden behandeld waren met vitamine K-antagonisten.

De doelstelling van RE-MEDY was de vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van oraal dabigatranetexilaat (150 mg tweemaal daags) met die van warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij langdurige behandeling en preventie van recidiverende, symptomatische DVT en/of PE. In totaal 2.866 patiënten werden gerandomiseerd en 2.856 patiënten werden behandeld. De duur van de behandeling met dabigatranetexilaat varieerde van 6 tot 36 maanden (mediaan 534,0 dagen). Bij patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 64,9%.

RE-MEDY heeft aangetoond dat behandeling met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags niet inferieur is aan behandeling met warfarine (non-inferioriteitsmarge: 2,85 voor de *hazardratio* en 2,8 voor het risicoverschil).

Tabel 28: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-MEDY-onderzoek

	Dabigatranetexilaat at 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	1.430	1.426
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	26 (1,8%)	18 (1,3%)
<i>Hazardratio</i> vs. warfarine (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioriteitsmarge	2,85	
Patiënten met voorval na 18 maanden	22	17
Cumulatief risico na 18 maanden (%)	1,7	1,4
Risicoverschil vs. warfarine (%)	0,4	
95%-betrouwbaarheidsinterval		
Non-inferioriteitsmarge	2,8	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatische DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatische PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-gerelateerde dood	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Dood door alle oorzaken	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

De doelstelling van RE-SONATE was het evalueren van superioriteit van dabigatranetexilaat ten opzichte van placebo bij de preventie van recidiverende symptomatische DVT en/of PE bij patiënten die al 6 tot 18 maanden behandeld waren met VKA. De beoogde behandeling was 6 maanden dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags zonder de noodzaak van controle.

In RE-SONATE werd aangetoond dat dabigatranetexilaat superieur was aan placebo bij de preventie van recidiverende DVT/PE, met inbegrip van onverklaarde sterfgevallen, met een risicovermindering van 5,6% tot 0,4% (relatieve risicovermindering van 92% gebaseerd op *hazardratio*) tijdens de behandelperiode ($p < 0,0001$). Alle secundaire en gevoeligheidsanalyses van het primaire eindpunt en alle secundaire eindpunten toonden de superioriteit aan van dabigatranetexilaat ten opzichte van placebo. Het onderzoek omvatte een observationele follow-up van 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Na stopzetten van de studiemedicatie hield het effect aan tot het einde van de follow-up; dit wijst erop dat het aanvankelijke behandel-effect van dabigatranetexilaat blijft bestaan. Er werd geen reboundeffect waargenomen. Aan het einde van de follow-up was het aantal VTE's bij patiënten in de groep met dabigatranetexilaat 6,9% tegen 10,7% in de placebogroep (*hazardratio* 0,61 (95%-BI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 29: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-SONATE-onderzoek

	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags	Placebo
Behandelde patiënten	681	662
Recidiverende symptomatische VTE en gerelateerde dood	3 (0,4%)	37 (5,6%)
<i>Hazardratio</i> vs. placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-waarde voor superioriteit	< 0,0001	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatische DVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatische PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-gerelateerde dood	0 (0)	0 (0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Onverklaarde dood	0 (0)	2 (0,3%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Dood door alle oorzaken	0 (0)	2 (0,3%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinische studies naar de preventie van trombo-embolie bij patiënten met kunsthartkleppen

In een fase II-onderzoek is het gebruik van dabigatranetexilaat en warfarine onderzocht bij in totaal 252 patiënten bij wie recent een kunsthartklep was geplaatst (d.w.z. deelname tijdens het postoperatieve ziekenhuisverblijf) of bij wie meer dan drie maanden eerder een kunsthartklep was geplaatst. Er werden meer trombo-embolische voorvallen (met name CVA en symptomatische/asymptomatische kunsthartkleptrombose) en meer bloedingen waargenomen bij het gebruik van dabigatranetexilaat dan bij het gebruik van warfarine. Bij patiënten met een recent geplaatste kunsthartklep manifesteerden majeure bloedingen zich vooral als een hemorragische pericardiale uitstorting, en dit was met name het geval bij patiënten die al snel (d.w.z. op dag 3) na de operatieve plaatsing van de kunsthartklep met het gebruik van dabigatranetexilaat waren begonnen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Klinische onderzoeken naar profylaxe van VTE na grote gewrichtsvervangende operaties

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat Dabigatranetexilaat bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de indicatie van primaire preventie van VTE bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie hebben ondergaan en bij de indicatie van preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met NVAF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Het DIVERSITY-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat aan te tonen in vergelijking met standaardzorg voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Het onderzoek was opgezet als een *open-label*, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, werden gerandomiseerd volgens een verhouding van 2:1 naar ofwel een voor de leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat (doses aangepast aan de leeftijd en het gewicht) of standaardzorg die bestond uit laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) of vitamine K-antagonisten (VKA) of fondaparinux (1 patiënt van 12 jaar). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van patiënten bij wie de trombus volledig verdwenen is, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE. Exclusiecriteria bestonden uit actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces.

In totaal werden 267 patiënten gerandomiseerd. Daarvan werden 176 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat en 90 patiënten volgens de standaardzorg (1 gerandomiseerde patiënt werd niet behandeld). 168 patiënten waren 12 tot jonger dan 18 jaar, 64 patiënten 2 tot jonger dan 12 jaar en 35 patiënten waren jonger dan 2 jaar.

Van de 267 gerandomiseerde patiënten voldeden 81 patiënten (45,8%) in de groep met dabigatranetexilaat en 38 patiënten (42,2%) in de groep met standaardzorg aan de criteria voor het samengestelde primaire eindpunt (trombus volledig verdwenen, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE). Het overeenkomstige percentageverschil toonde non-inferioriteit aan van dabigatranetexilaat ten opzichte van de standaardzorg. Consistente resultaten werden in het algemeen ook waargenomen over verschillende subgroepen: er waren geen significante verschillen in het behandelresultaat voor de subgroepen volgens leeftijd, geslacht, regio en aanwezigheid van bepaalde risicofactoren. Voor de 3 verschillende leeftijdsstrata voldeden 13/22 (59,1%) en 7/13 (53,8%) voor patiënten vanaf de geboorte tot < 2 jaar, 21/43 (48,8%) en 12/21 (57,1%) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar, en 47/112 (42,0%) en 19/56 (33,9%) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar aan het primaire werkzaamheidseindpunt in respectievelijk de groep met dabigatranetexilaat en de groep met standaardzorg.

Vastgestelde majeure bloedingen werden gemeld voor 4 patiënten (2,3%) in de groep met dabigatranetexilaat en 2 patiënten (2,2%) in de groep met standaardzorg. Er was geen statistisch significant verschil in de tijd tot eerste majeure bloeding. Achtendertig patiënten (21,6%) in de groep met dabigatranetexilaat en 22 patiënten (24,4%) in de groep met standaardzorg hadden een vastgestelde bloeding; de meeste bloedingen werden gecategoriseerd als mineure bloeding. Het gecombineerde eindpunt van vastgestelde majeure bloeding (MBE) of klinisch relevante niet-majeure (CRNM) bloeding (tijdens de behandeling) werd gemeld voor 6 (3,4%) patiënten in de groep met

dabigatranetexilaat en 3 (3,3%) patiënten in de groep met standaardzorg.

Een *open-label*, multicenter, fase III-onderzoek met een enkele prospectieve veiligheidscohort (1160.108) werd uitgevoerd voor beoordeling van de veiligheid van dabigatranetexilaat voor de preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Patiënten die verdere antistolling nodig hadden als gevolg van de aanwezigheid van een klinische risicofactor na voltooiing van de initiële behandeling voor bevestigde VTE (gedurende ten minste 3 maanden) of na voltooiing van het DIVERSITY-onderzoek, konden in het onderzoek worden opgenomen. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat totdat de klinische risicofactor verdwenen was of gedurende maximaal 12 maanden. De primaire eindpunten van het onderzoek bestonden uit recidiverende VTE, majeure en mineure bloeding en de mortaliteit (algemeen en gerelateerd aan trombotische of trombo-embolische voorvallen) na 6 en 12 maanden. *Outcome events* werden door een onafhankelijke, geblindeerde evaluatiecommissie beoordeeld.

In totaal werden 214 patiënten in het onderzoek opgenomen, waarvan 162 patiënten in leeftijdsstratum 1 (van 12 tot jonger dan 18 jaar), 43 patiënten in leeftijdsstratum 2 (van 2 tot jonger dan 12 jaar) en 9 patiënten in leeftijdsstratum 3 (vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar). Tijdens de behandelingsperiode hadden 3 patiënten (1,4%) binnen de eerste 12 maanden na aanvang van de behandeling een volgens de beoordeling bevestigde recidiverende VTE. Een volgens de beoordeling bevestigde bloeding werd tijdens de behandelingsperiode binnen de eerste 12 maanden gemeld voor 48 patiënten (22,5%). De meeste bloedingen waren mineure bloedingen. Bij 3 patiënten (1,4%) deed zich binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde majeure bloeding voor. Voor 3 patiënten (1,4%) werd binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde CRNM-bloeding gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden tijdens de behandeling. Tijdens de behandelingsperiode waren er 3 patiënten (1,4%) die posttrombotisch syndroom (PTS) ontwikkelden of een verergering van PTS binnen de eerste 12 maanden ondervonden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatranetexilaat in de werkzame stof dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van Dabigatranetexilaat was ongeveer 6,5%. Na orale toediening van Dabigatranetexilaat aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de C_{max} wordt bereikt.

Absorptie

In een onderzoek waarin de postoperatieve absorptie van dabigatranetexilaat 1-3 uur na de operatie werd geëvalueerd, werd een relatief langzame absorptie aangetoond vergeleken met de absorptie bij gezonde vrijwilligers, met een gelijkmatig plasmaconcentratie-tijdprofiel zonder hoge piekplasmaconcentraties. De piekplasmaconcentraties worden 6 uur na toediening bereikt in een postoperatieve periode als gevolg van bijdragende factoren als anesthesie, gastro-intestinale parese en effecten van de operatie ongeacht de formulering van het orale geneesmiddel. In een aanvullend onderzoek is aangetoond dat langzame en vertraagde absorptie gewoonlijk alleen voorkomt op de dag van de operatie. Op de volgende dagen wordt dabigatran snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 2 uur na toediening van het geneesmiddel worden bereikt.

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat maar vertraagt het moment waarop de piekplasmaconcentratie wordt bereikt met 2 uur. C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij *steady state* vergeleken met de referentiecapsuleformulering als de pellets worden ingenomen zonder de hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-capsulewand. Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Lage, concentratieonafhankelijke binding (34-35%) van dabigatran aan humane plasma-eiwitten werd waargenomen. Het verdelingsvolume van dabigatran van 60-70 l, wat groter is dan het totale watervolume in het lichaam, geeft aan dat dabigatran enigszins naar weefsel wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het metabolisme en de uitscheiding van dabigatran werden onderzocht na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis radioactief gemerkt dabigatran bij gezonde mannelijke proefpersonen. Na een intraveneuze dosis werd de radioactiviteit afkomstig van dabigatran voornamelijk uitgescheiden via de urine (85%). 6% van de toegediende dosis werd via de feces uitgescheiden. Van de toegediende dosis was tussen 88-94% van de totale radioactiviteit 168 uur na toediening teruggewonnen.

Dabigatran wordt geconjugeerd, waarbij farmacologisch actieve acylglucuroniden worden gevormd. Er bestaan vier positionele isomeren, 1-O-, 2-O-, 3-O- en 4-O-acylglucuronide, waarvan elk minder dan 10% van de totale hoeveelheid dabigatran in plasma voor zijn rekening neemt. Sporen van andere metaboliëten konden alleen worden waargenomen met zeer gevoelige analytische methoden. Dabigatran wordt voornamelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden, met een snelheid van ongeveer 100 ml/min, overeenkomend met de glomerulaire filtratiesnelheid.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 30.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In fase I-studies is de blootstelling (AUC) aan dabigatran na orale toediening van dabigatranetexilaat ongeveer 2,7 keer groter bij volwassen vrijwilligers met matige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min) dan bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie.

Bij een klein aantal volwassen vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 10-30 ml/min), was de blootstelling (AUC) aan dabigatran ongeveer 6 keer hoger en de halfwaardetijd ongeveer 2 keer langer dan bij een populatie zonder nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Tabel 30: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCl) [ml/min]	geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 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)

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief *open-label* gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatranetexilaat kregen. Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

De klaring van dabigatran door hemodialyse werd onderzocht bij 7 volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) zonder atriumfibrilleren. Patiënten werden gedurende vier uur gedialyseerd bij een

snelheid van de dialysaatflow van 700 ml/min en een snelheid van de bloedflow van 200 ml/min of 350-390 ml/min. Dit resulteerde in een verwijdering van respectievelijk 50% tot 60% van de vrije of totale dabigatranconcentratie. De hoeveelheid stof die door dialyse geklaard wordt, is evenredig aan de snelheid van de bloedflow, tot een bloedflowsnelheid van 300 ml/min. De antistollingsactiviteit van dabigatran nam af naarmate de plasmaconcentraties afnamen en de procedure had geen invloed op de PK/PD-relatie.

De mediane CrCl in RE-LY was 68,4 ml/min. Bijna de helft (45,8%) van de patiënten in RE-LY had een CrCl > 50 - < 80 ml/min. Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min) hadden gemiddeld een 2,29 maal en 1,81 maal zo hoge plasmaconcentratie van dabigatran, respectievelijk vóór en na de dosis, in vergelijking met patiënten zonder nierfunctiestoornis (CrCl \geq 80 ml/min).

De mediane CrCl in het onderzoek RE-COVER was 100,4 ml/min. 21,7% van de patiënten had een licht verminderde nierfunctie (CrCl > 50 - < 80 ml/min) en 4,5% van de patiënten had een matig verminderde nierfunctie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min). Patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie hadden in *steady state* gemiddeld respectievelijk 1,8 maal en 3,6 maal hogere plasmaconcentraties van dabigatran vóór de dosis dan patiënten met een CrCl > 80 ml/min. In RE-COVER II werden vergelijkbare waarden voor CrCl gevonden.

De mediane CrCl in de onderzoeken RE-MEDY en RE-SONATE waren respectievelijk 99,0 ml/min en 99,7 ml/min. In de onderzoeken RE-MEDY en RE-SONATE hadden respectievelijk 22,9% en 22,5% van de patiënten een CrCl > 50 - < 80 ml/min en 4,1% en 4,8% een CrCl tussen 30 en 50 ml/min.

Oudere patiënten

Specifieke farmacokinetische fase I-onderzoeken bij oudere proefpersonen lieten een toename van 40 tot 60% in de AUC zien en van meer dan 25% in C_{max} , vergeleken met jonge proefpersonen. Het effect van leeftijd op de blootstelling aan dabigatran werd bevestigd in de RE-LY-studie met ongeveer 31% hogere dalconcentraties bij proefpersonen van 75 jaar en ouder en met ongeveer 22% lagere dalconcentraties bij proefpersonen jonger dan 65 jaar in vergelijking met proefpersonen tussen 65 en 75 jaar (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Bij 12 volwassen proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) werd geen verandering in blootstelling aan dabigatran waargenomen in vergelijking met 12 controlepersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lichaamsgewicht

Dalconcentraties van dabigatran waren ongeveer 20% lager bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg in vergelijking met volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van 50-100 kg. Het merendeel (80,8%) van de patiënten bevond zich in de categorie \geq 50 kg en < 100 kg, waarin geen duidelijk verschil kon worden vastgesteld (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten \leq 50 kg.

Geslacht

Blootstelling aan de werkzame stof in de studies naar primaire preventie van VTE was ongeveer 40-50% hoger bij vrouwelijke patiënten. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen. Bij patiënten met atriumfibrilleren waren bij vrouwen de dalconcentraties en de concentraties na de dosis gemiddeld 30% hoger. Een dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.2).

Etnische oorsprong

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en farmacodynamiek van dabigatran.

Pediatrische patiënten

Orale toediening van dabigatranetexilaat volgens het protocolgedefinieerde doseringsalgoritme leidde tot een blootstelling binnen het bereik dat werd waargenomen bij volwassenen met DVT/PE. Op basis van de gepoolde analyse van farmacokinetische gegevens van onderzoek DIVERSITY en 1160.108 waren de waargenomen geometrisch gemiddelde dalblootstellingen 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml en 99,1 ng/ml bij pediatrische VTE-patiënten van respectievelijk 0 tot < 2 jaar, 2 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar.

Farmacokinetische interacties

Interactieonderzoeken *in vitro* lieten geen enkele remming of inductie zien van de belangrijkste iso-enzymen van cytochroom P450. Dit is bevestigd in onderzoeken *in vivo* met gezonde vrijwilligers, bij wie geen enkele interactie optrad tussen deze behandeling en de volgende werkzame stoffen: atorvastatine (CYP3A4), digoxine (P-glycoproteïne-transporterinteractie) en diclofenac (CYP2C9).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

Een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid werd waargenomen in de vorm van een afname in het aantal innestelingen en een toename in verlies van eicellen voor innesteling bij een plasmaspiegel van 70 mg/kg (5 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten). Bij doses die toxisch voor de moeder waren (5 tot 10 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en levensvatbaarheid samen met een toename in het aantal foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een plasmablootstelling die 4 maal hoger was dan die waargenomen bij patiënten).

In een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd bij jonge Han Wistar-ratten werd mortaliteit in verband gebracht met bloedingen bij vergelijkbare blootstellingen, waarbij bloeding werd waargenomen bij volwassen dieren. Bij zowel volwassen als jonge ratten werd geacht dat mortaliteit verband hield met de overmatige farmacologische activiteit van dabigatran in combinatie met de uitoefening van mechanische krachten tijdens dosering en hanteren. Gegevens van het toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten duiden niet op een verhoogde gevoeligheid qua toxiciteit noch op een toxiciteit die specifiek is voor jonge dieren.

In levenslange toxicologische studies bij ratten en muizen werd geen bewijs gevonden van een tumorigene potentie van dabigatran bij doses tot maximaal 200 mg/kg.

Dabigatran, de werkzame component van dabigatranetexilaatmesilaat, wordt niet afgebroken in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur
Hydroxypropylcellulose
Talk
Hypromellose

Capsulewand

Indigokarmijn (E132)
Kaliumchloride
Carrageenan
Titaandioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking

OPA-AI-PVC/AI blisterverpakking met 10, 30, 60 of 180 harde capsules.

OPA-AI-PVC/AI geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik met 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 of 180 x 1 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Februari 2024

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde capsule van maat 0 (ongeveer 22 mm) met lichtblauwe ondoorzichtige dop en witte ondoorzichtige romp, gevuld met gebroken witte tot geelachtige pellets.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (NVAf) met een of meer risicofactoren, zoals CVA of TIA (*transient ischaemic attack*) in de anamnese, leeftijd 75 jaar en ouder, hartfalen (*New York Heart Association* (NYHA) klasse ≥ 2), diabetes mellitus, hypertensie.

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen.

Behandeling van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar.

Voor dosisvormen aangepast aan de leeftijd, zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt bij volwassenen en pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. De dosis die wordt vermeld in de relevante doseringstabel van een formulering dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosisvormen op de markt verkrijgbaar voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld granulaat dat gebruikt kan worden bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind in staat is zacht voedsel door te slikken.
- Andere farmaceutische vormen, zoals poeder en oplosmiddel voor drank mogen alleen worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAf, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)

De aanbevolen doses dabigatranetexilaat voor de indicaties CVA-preventie bij AF, DVT en PE zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen voor CVA-preventie bij AF, DVT en PE

	Dosisaanbeveling
Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)	Dabigatranetexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags
Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)	Dabigatranetexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags na behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen
Dosisverlaging aanbevolen	
Patiënten van 80 jaar of ouder	dagelijkse dosis dabigatranetexilaat 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags
Patiënten die gelijktijdig verapamil krijgen	
Dosisverlaging ter overweging	
Patiënten in de leeftijd van 75-80 jaar	dagelijkse dosis dabigatranetexilaat van 300 mg of 220 mg moet geselecteerd worden op basis van een individuele beoordeling van het risico op trombo-embolische voorvallen en bloedingen
Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min)	
Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux	
Andere patiënten met een verhoogd risico op bloedingen	

Voor DVT/PE is de aanbeveling voor het gebruik van 220 mg dabigatranetexilaat ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags gebaseerd op farmacokinetische en farmacodynamische analyses, en niet onderzocht in deze klinische setting. Zie hieronder en rubriek 4.4, 4.5, 5.1 en 5.2.

In geval van onverdraagbaarheid van dabigatranetexilaat dient de patiënt verteld te worden onmiddellijk de behandelend arts te raadplegen, zodat de patiënt omgezet kan worden op andere geaccepteerde behandel mogelijkheden ter preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren of voor DVT/PE.

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat een verminderde nierfunctie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdsgroep:

- De nierfunctie dient te worden bepaald door de creatinineklaring (CrCl) voor aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat te berekenen, om patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. CrCl < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten van behandeling (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).
- De nierfunctie dient ook te worden bepaald wanneer er een afname van de nierfunctie wordt vermoed tijdens de behandeling (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

Aanvullende vereisten bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie en bij patiënten ouder dan 75 jaar:

- Tijdens de behandeling met dabigatranetexilaat dient de nierfunctie ten minste eenmaal per jaar bepaald te worden en vaker indien nodig in bepaalde klinische situaties wanneer vermoed wordt dat de nierfunctie kan afnemen of verslechteren (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

De methode die moet worden gebruikt om de nierfunctie (CrCl in ml/min) te berekenen, is de

Cockcroft-Gaultmethode.

Gebruiksduur

De gebruiksduur van dabigatranetexilaat voor de indicaties CVA-preventie bij AF, DVT en PE zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Gebruiksduur voor CVA-preventie bij AF en DVT/PE

Indicatie	Gebruiksduur
CVA-preventie bij AF	De behandeling dient voor lange tijd te worden voortgezet.
DVT/PE	De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald na zorgvuldige afweging van de voordelen van de behandeling tegen het risico op bloedingen (zie rubriek 4.4). Bij voorbijgaande risicofactoren (bijvoorbeeld recente chirurgische ingreep, trauma, immobilisatie) wordt een kortdurende behandeling (ten minste 3 maanden) ingesteld, bij permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE wordt een behandeling van langere duur gegeven.

Vergeten dosis

Een vergeten dosis dabigatranetexilaat kan nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de gemiste dosis overgeslagen te worden. Er dient geen dubbele dosis genomen te worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zij gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatranetexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):

Pas het moment waarop met de VKA wordt begonnen als volgt aan op basis van CrCl:

- CrCl \geq 50 ml/min, begin 3 dagen vóór stopzetting van dabigatranetexilaat met VKA
- CrCl \geq 30 - < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van dabigatranetexilaat met VKA

Omdat dabigatranetexilaat invloed kan hebben op de *International Normalised Ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's beter weergeven als dabigatranetexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatranetexilaat:

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is, kan dabigatranetexilaat gegeven

worden.

Cardioversie (CVA-preventie bij AF)

Patiënten kunnen dabigatranetexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

Katheterablatie bij atriumfibrilleren (CVA-preventie bij AF)

Katheterablatie kan plaatsvinden bij patiënten die met tweemaal daags 150 mg dabigatranetexilaat worden behandeld. De behandeling met dabigatranetexilaat hoeft niet te worden onderbroken (zie rubriek 5.1).

Percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing (CVA-preventie bij AF)

Patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing ondergaan, kunnen behandeld worden met dabigatranetexilaat in combinatie met bloedplaatjesaggregatieremmers nadat hemostase bereikt is (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Ouderen

Zie tabel 1 hierboven voor dosisaanpassingen voor deze populatie.

Patiënten met risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie rubriek 4.4, 4.5, 5.1 en 5.2) dienen onder nauwgezet klinisch toezicht te staan (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie). Het is aan de arts om tot een dosisaanpassing te besluiten, na een beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt (zie tabel 1 hierboven). Een stollingstest (zie rubriek 4.4) kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran. Als een overmatige blootstelling aan dabigatran is vastgesteld bij patiënten met een hoog risico op bloedingen, wordt een verlaagde dosis van 220 mg aanbevolen, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Indien klinisch relevante bloedingen optreden, dient de behandeling onderbroken te worden.

Bij patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan een dosisverlaging overwogen worden i.v.m. het verhoogde risico op majeure gastro-intestinale bloedingen (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met dabigatranetexilaat van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$). Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie ($\text{CrCl} 30-50 \text{ ml/min}$) is de aanbevolen dosis dabigatranetexilaat ook 300 mg, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Voor patiënten met een hoog bloedingsrisico dient echter een verlaging van de dosis naar 220 mg dabigatranetexilaat ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag te worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers (P-gp-remmers), d.w.z. amiodaron, kinidine of verapamil

Een dosisaanpassing voor gelijktijdig gebruik van amiodaron of kinidine is niet nodig (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2). Dosisverlagingen worden aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig verapamil gebruiken (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen dabigatranetexilaat en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Gewicht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dabigatranetexilaat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met NVAF.

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten mag de behandeling pas worden ingesteld na een behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel van ten minste 5 dagen. Ter preventie van recidiverende VTE moet de behandeling worden ingesteld na voorafgaande behandeling.

Dabigatranetexilaat-capsules moeten tweemaal daags worden ingenomen, één dosis 's ochtends en één dosis 's avonds, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Het doseringsinterval moet zo dicht mogelijk 12 uren benaderen.

De aanbevolen dosis dabigatranetexilaat-capsules is gebaseerd op de leeftijd en het gewicht van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 3. In de tabel staan de enkelvoudige doses vermeld die tweemaal daags moeten worden toegediend. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast aan het gewicht en de leeftijd.

Voor gewichts- en leeftijdscombinaties die niet in de doseringstabel zijn opgenomen, kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Tabel 3: Enkelvoudige en totale dagelijkse dosis dabigatranetexilaat in milligram (mg) volgens gewicht in kilogram (kg) en leeftijd in jaren van de patiënt

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Enkelvoudige dosis in mg	Totale dagelijkse dosis in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot < 13	8 tot < 9	75	150
13 tot < 16	8 tot < 11	110	220
16 tot < 21	8 tot < 14	110	220
21 tot < 26	8 tot < 16	150	300
26 tot < 31	8 tot < 18	150	300
31 tot < 41	8 tot < 18	185	370
41 tot < 51	8 tot < 18	220	440
51 tot < 61	8 tot < 18	260	520
61 tot < 71	8 tot < 18	300	600
71 tot < 81	8 tot < 18	300	600
> 81	10 tot < 18	300	600

Enkelvoudige doses waarvoor meer dan één capsule nodig is:

- 300 mg: twee capsules van 150 mg of vier capsules van 75 mg
- 260 mg: één capsule van 110 mg plus één capsule van 150 mg of één capsule van 110 mg plus twee capsules van 75 mg
- 220 mg: twee capsules van 110 mg
- 185 mg: één capsule van 75 mg plus één capsule van 110 mg
- 150 mg: één capsule van 150 mg of twee capsules van 75 mg

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling

Voordat de behandeling wordt ingesteld, moet de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) worden geschat met behulp van de formule van Schwartz (de methode voor creatininebepaling dient bij het plaatselijk laboratorium te worden gecontroleerd).

Het behandelen met dabigatranetexilaat van pediatrische patiënten met $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moeten worden behandeld met de dosis volgens tabel 3.

Tijdens de behandeling dient de nierfunctie bepaald te worden in bepaalde klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie kan afnemen of verslechteren (bijvoorbeeld bij hypovolemie, dehydratie en in het geval van gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen enz.).

Gebruiksduur

De duur van de behandeling moet na het afwegen van de voordelen en risico's op de individuele patiënt worden afgestemd.

Vergeten dosis

Een vergeten dosis dabigatranetexilaat mag nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de vergeten dosis overgeslagen te worden. Er mag nooit een dubbele dosis genomen worden om een vergeten afzonderlijke dosis in te halen.

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

De behandeling met dabigatranetexilaat mag niet worden gestaakt zonder medisch advies. Patiënten of hun verzorgers dienen te worden geïnstrueerd contact op te nemen met de behandelend arts als zich gastro-intestinale symptomen ontwikkelen, zoals dyspepsie (zie rubriek 4.8).

Omzetting van de behandeling

Omzetten van dabigatranetexilaat op parenterale anticoagulantia:

Het wordt aanbevolen 12 uur te wachten na de laatste dosis dabigatranetexilaat voordat wordt overgestapt op een parenteraal anticoagulans (zie rubriek 4.5).

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatranetexilaat:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment dat een continue behandeling wordt gestaakt (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met dabigatranetexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatranetexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):

Patiënten moeten 3 dagen voordat ze het gebruik van dabigatranetexilaat staken, starten met VKA.

Omdat dabigatranetexilaat invloed kan hebben op de *International Normalised Ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's pas beter weergeven als dabigatranetexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INR-waarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatranetexilaat:

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de $INR < 2,0$ is, kan dabigatranetexilaat gegeven worden.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstig verminderde nierfunctie ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) bij volwassen patiënten
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bij pediatrie patiënten
- Actieve, klinisch significante bloeding
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie van hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia, zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH, zoals enoxaparine, dalteparine enz.), heparinederivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedaron en de vaste dosis combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

Dabigatranetexilaat dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloedingen of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die van invloed zijn op de hemostase door de remming van plaatjesaggregatie. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is er voor volwassen patiënten het specifieke antidotum idarucizumab beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrie patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen. Vers vol bloed of vers bevroren plasma, concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd), recombinant factor VIIa- of bloedplaatjesconcentraten zijn andere mogelijke opties bij volwassen patiënten (zie ook rubriek 4.9).

In klinische onderzoeken werd dabigatranetexilaat gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen. Er werd een verhoogd risico waargenomen bij ouderen (≥ 75 jaar) bij het doseringsschema van tweemaal daags 150 mg. Andere risicofactoren (zie ook tabel 4) waren gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel en acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), alsook de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux.

Risicofactoren

Tabel 4 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding kunnen verhogen.

Tabel 4: Factoren die de kans op een bloeding kunnen verhogen

	Risicofactor
Farmacodynamische en farmacokinetische factoren	Leeftijd \geq 75 jaar
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	<u>Belangrijk:</u> <ul style="list-style-type: none">• Matig verminderde nierfunctie bij volwassen patiënten (CrCl 30-50 ml/min)• Sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.3 en 4.5)• Gelijktijdig gebruik van lichte tot matige P-glycoproteïneremmers (bijvoorbeeld amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor; zie rubriek 4.5) <u>Minder belangrijk:</u> <ul style="list-style-type: none">• Laag lichaamsgewicht (< 50 kg) bij volwassen patiënten
Farmacodynamische interacties (zie rubriek 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel• NSAID's• SSRI's of SNRI's• Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none">• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes• Recent biopt, groot trauma• Bacteriële endocarditis• Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Het gelijktijdige gebruik van dabigatranetexilaat met P-glycoproteïneremmers is niet onderzocht bij pediatrische patiënten, maar kan het bloedingsrisico verhogen (zie rubriek 4.5).

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

In het geval van laesies, aandoeningen, procedures en/of farmacologische behandelingen (zoals NSAID's, bloedplaatjesaggregatieremmers, SSRI's en SNRI's, zie rubriek 4.5), die het risico op majeure bloedingen significant verhogen, is een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's nodig. Dabigatranetexilaat mag alleen gegeven worden indien het voordeel opweegt tegen de bloedingsrisico's.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met risicofactoren, waaronder patiënten met actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten mag dabigatranetexilaat alleen gegeven worden indien verwacht wordt dat het voordeel opweegt tegen de

bloedingsrisico's.

Nauwgezet klinisch toezicht

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandelingsperiode, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie tabel 4 hierboven). Bijzondere voorzichtigheid is geboden als dabigatranetexilaat gelijktijdig wordt toegediend met verapamil, amiodaron, kinidine of claritromycine (P-glycoproteïneremmers) en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen, wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dabigatranetexilaat staken

Patiënten die acuut nierfalen ontwikkelen, moeten de behandeling met dabigatranetexilaat stoppen (zie ook rubriek 4.3).

Wanneer ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt en moet de oorzaak van de bloeding worden onderzocht en kan gebruik van het specifieke antidotum (idarucizumab) worden overwogen bij volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen. Voor pediatrische patiënten moeten de lokale etiketteringsadvies voor protonpompremmers worden gevolgd.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

Hoewel bij behandeling met dit geneesmiddel over het algemeen geen routinematige controle van de antistolling nodig is, kan het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te signaleren bij aanvullende risicofactoren.

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1).

De *International Normalised Ratio* (INR)-test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

Tabel 5 laat drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten zien die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen. Respectieve drempelwaarden voor pediatrische patiënten zijn niet bekend (zie rubriek 5.1).

Tabel 5: Drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten voor volwassen patiënten die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen

Test (dalwaarde)	Indicatie
	CVA-preventie bij AF en DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x keer de bovengrens van normaal]	> 3
aPTT [x keer de bovengrens van normaal]	> 2
INR	Niet uitvoeren

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

Het gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA kan overwogen worden als de patiënt zich presenteert met een dTT, ECT of aPTT die de bovengrens van normaal (ULN) niet

overschrijdt, volgens de lokale referentiewaarden.

Operaties en ingrepen

Patiënten die dabigatranetexilaat gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Daarom kan het nodig zijn om het gebruik van dabigatranetexilaat tijdelijk te staken bij chirurgische ingrepen.

Patiënten kunnen dabigatranetexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt. De behandeling met dabigatranetexilaat (tweemaal daags 150 mg) hoeft niet te worden onderbroken bij patiënten die katheterablatie ondergaan bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling tijdelijk wordt gestaakt voor ingrepen en het controleren van de antistolling is dan noodzakelijk. De klaring van dabigatran kan bij patiënten met nierinsufficiëntie langer duren (zie rubriek 5.2). Dit dient overwogen te worden voorafgaand aan elke procedure. In deze gevallen kan een antistollingstest (zie rubriek 4.4 en 5.1) helpen te bepalen of de hemostase nog steeds verstoord is.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (idarucizumab) voor dabigatran beschikbaar voor volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Hemodialyse kan dabigatran verwijderen.

Bij neutralisatie van dabigatrantherapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte. Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is bereikt, kan de behandeling met dabigatranetexilaat 24 uur na de toediening van idarucizumab weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

Dabigatranetexilaat dient tijdelijk te worden gestaakt. Indien mogelijk, dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien de operatie niet uitgesteld kan worden, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep.

Electieve operatie

Indien mogelijk dient dabigatranetexilaat ten minste 24 uur voor een invasieve ingreep of operatie te worden gestaakt. Indien patiënten een hoger risico op bloedingen hebben of een grote operatie ondergaan waarbij totale hemostase mogelijk noodzakelijk is, dient het overwogen te worden om dabigatranetexilaat 2-4 dagen voor de operatie te staken.

Tabel 6 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten.

Tabel 6: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor volwassen patiënten

Nierfunctie (CrCl in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Het gebruik van dabigatranetexilaat dient voor een electieve operatie te worden gestaakt	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor

pediatrische patiënten zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrische patiënten

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Dabigatran staken vóór een electieve chirurgische ingreep
> 80	24 uur ervoor
50 – 80	2 dagen ervoor
< 50	Niet onderzocht bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatisch of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatranetexilaat wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

Na een invasieve procedure of operatie dient de behandeling met dabigatranetexilaat zo snel mogelijk hervat/gestart te worden, mits de klinische situatie dit toelaat en adequate hemostase is bereikt.

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een verminderde nierfunctie (zie ook tabel 4), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Patiënten met een hoog overlijdensrisico tijdens operaties en met intrinsieke risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat bij deze patiënten zijn beperkt en deze patiënten moeten daarom met voorzichtigheid behandeld worden.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymwaarden > 2 ULN waren uitgesloten van deelname aan de hoofdstudies. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van dabigatranetexilaat niet aanbevolen bij deze populatie. Een verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren wordt verwacht dat dit de plasmaconcentraties van dabigatran verlaagt; dit dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals dabigatranetexilaat worden niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van trombose en de diagnose antifosfolipidensyndroom. In het bijzonder zou een behandeling met direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen bij patiënten die drievoudig positief zijn (voor lupus anticoagulans, anticardiolipine-antilichamen en anti- β 2-glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine K-antagonisten.

Myocardinfarct (MI)

In het fase III-onderzoek RE-LY (CVA-preventie bij AF, zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van MI respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag, dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag en warfarine, een toename in het relatieve risico voor dabigatran van 29% en 27% ten opzichte van warfarine. Ongeacht de behandeling werd het hoogste absolute risico op een myocardiinfarct waargenomen bij de volgende subgroepen, met een vergelijkbaar relatief risico: patiënten met een myocardiinfarct in de anamnese, patiënten van 65 jaar en ouder met diabetes dan wel coronair vaatlijden, patiënten met een linkerventriek-ejectiefractie < 40%, patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Verder werd een verhoogd risico op myocardiinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig ook acetylsalicylzuur plus clopidogrel of alleen clopidogrel gebruikten.

In de drie actief gecontroleerde DVT/PE fase III-onderzoeken werd een hoger percentage MI's gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat dan bij patiënten die warfarine kregen: 0,4% vs. 0,2% in de kort durende onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II; en 0,8% vs. 0,1% in het langetermijnonderzoek REMEDY. In dit onderzoek was de toename statistisch significant ($p=0,022$).

In het RE-SONATE-onderzoek, waarin dabigatranetexilaat werd vergeleken met placebo, was het percentage MI 0,1% bij de patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat en 0,2% bij de patiënten die placebo kregen.

Patiënten met actieve kanker (DVT/PE, pediatrie VTE)

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met actieve kanker en DVT/PE zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid voor pediatrie patiënten met actieve kanker.

Pediatrie patiënten

Voor bepaalde zeer specifieke pediatrie patiënten, bijvoorbeeld patiënten met een dunne darmziekte waarbij de absorptie verstoord kan zijn, dient het gebruik van een anticoagulans met parenterale toedieningsweg te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

Dabigatranetexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïneremmers (zie tabel 8) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet klinisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Dosisverlagingen kunnen nodig zijn in combinatie met sommige P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

Tabel 8: Interacties met transporters

<u>P-glycoproteïneremmers</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatranetexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} - en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van <i>in-vitro</i> -resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.

Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatranetexilaat en de vaste dosis-combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatranetexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	<p>Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de C_{max} en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en de formulering van verapamil (zie rubriek 4.2 en 4.4).</p> <p>De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilformulering met directe afgifte toegediend 1 uur vóór inname van dabigatranetexilaat (ongeveer 2,8-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een formulering met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC).</p> <p>Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatranetexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.</p>
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metaboliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C_{max} van dabigatran namen respectievelijk ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. Dabigatranetexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Claritromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatranetexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C_{max} waargenomen.

Ticagrelor	<p>Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatranetexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatranetexilaat (in <i>steady state</i>), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatranetexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis.</p> <p>Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatranetexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatranetexilaat alleen.</p>
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabigatranetexilaat gelijktijdig met posaconazol wordt toegediend.
<u>P-glycoproteïne-inductoren</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	<p>Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran.</p> <p>Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5% en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.</p>
<u>Proteaseremmers zoals ritonavir</u>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bijvoorbeeld ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van dabigatranetexilaat met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<u>P-glycoproteïnesubstraat</u>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie dabigatranetexilaat tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

Er is geen of slechts weinig ervaring met de volgende behandelingen, die de kans op bloedingen, in combinatie met het gebruik van dabigatranetexilaat, kunnen verhogen: anticoagulantia zoals ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) en heparinderivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische geneesmiddelen, vitamine K-antagonisten, rivaroxaban of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.3), en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen zoals GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran en sulfinpyrazon (zie rubriek 4.4).

Op basis van de gegevens die zijn verzameld uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is waargenomen dat bij het gelijktijdige gebruik van andere orale of parenterale anticoagulantia de incidentie van majeure bloedingen

met zowel dabigatranetexilaat als warfarine ongeveer 2,5 maal verhoogd wordt. Dit is vooral gerelateerd aan situaties waarbij omzetting van het ene naar het andere anticoagulans plaatsvindt (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur of clopidogrel, verdubbelde ongeveer het percentage van majeure bloedingen met zowel dabigatranetexilaat als warfarine (zie rubriek 4.4).

UFH kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Tabel 9: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatranetexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik in de RE-LY-studie verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatranetexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreeffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 mg of 600 mg clopidogrel werden de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4).
Acetylsalicylzuur	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloedingen verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdige gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatranetexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3 dagen durende behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatranetexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatranetexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling dan na een behandeling met alleen dabigatranetexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het <i>carry-over</i> effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

Andere interacties

Tabel 10: Andere interacties

<u>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</u>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in RE-LY in alle behandelde groepen.
<u>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</u>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van Dabigatranetexilaat en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met Dabigatranetexilaat toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van Dabigatranetexilaat niet te verminderen.
Ranitidine	De toediening van ranitidine samen met dabigatranetexilaat had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

Interacties gekoppeld aan het metabole profiel van dabigatranetexilaat en dabigatran

Dabigatranetexilaat en dabigatran worden niet gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem en hebben *in vitro* geen effect op menselijke cytochroom-P450-enzymen. Hieraan gerelateerde interacties tussen geneesmiddelen worden daarom niet verwacht bij dabigatran.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een zwangerschap te voorkomen tijdens de behandeling met Dabigatranetexilaat.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zwangere vrouwen dienen niet met Dabigatranetexilaat te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van dabigatran op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Dabigatranetexilaat.

Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij dieronderzoek werd een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van een daling in innesteling en een toename in verlies van eicellen voordat innesteling plaatsvindt bij 70 mg/kg (overeenkomend met een vijfmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling in vergelijking met patiënten). Er werden geen andere effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen. De mannelijke vruchtbaarheid werd niet beïnvloed. Bij doses die toxisch waren voor de moeders (overeenkomend met een vijf- tot tienmaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en in de embryofoetale levensvatbaarheid samen met een toename van foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een viermaal zo hoge plasmaspiegelblootstelling als waargenomen bij patiënten).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dabigatranetexilaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dabigatranetexilaat is geëvalueerd in klinische studies bij in totaal ongeveer 64.000 patiënten; daarvan werden ongeveer 35.000 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat. In totaal ondervond 22% van de patiënten met atriumfibrilleren behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie (langetermijnbehandeling gedurende maximaal 3 jaar), 14% van de patiënten behandeld voor DVT/PE en 15% van de patiënten preventief behandeld voor recidiverende DVT/PE bijwerkingen.

De meest gemelde voorvallen zijn bloedingen. Deze kwamen voor bij ongeveer 16,6% van de patiënten met atriumfibrilleren, die gedurende lange termijn behandeld werden ter preventie van CVA en systemische embolie,

en 14,4% van de volwassen patiënten die behandeld werden voor DVT/PE. Verder kwamen bloedingen voor bij 19,4% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-MEDY (volwassen patiënten) en bij 10,5% van de patiënten in het DVT/PE-preventieonderzoek RE-SONATE (volwassen patiënten).

Omdat de patiëntenpopulaties die behandeld zijn voor de drie indicaties niet vergelijkbaar zijn en bloedingsvoorvallen verdeeld zijn over meerdere systeem/orgaanklassen (SOC), is de samenvattende beschrijving van majeure en andere bloedingen opgedeeld per indicatie en weergegeven in onderstaande tabellen 12-15.

Er kunnen majeure of ernstige bloedingen optreden, hoewel deze in klinisch onderzoek met lage frequentie zijn gerapporteerd. Deze bloedingen kunnen, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, leiden tot invaliditeit, levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 11 toont de bijwerkingen die zijn vastgesteld in studies en zijn gebleken uit gegevens na het in de handel brengen bij de indicaties: preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, DVT/PE-behandeling en preventie van DVT/PE. Ze zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 11: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Frequentie	
	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrillere n	DVT/PE-behandeling en -preventie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	Vaak	Soms
Verlaagd hemoglobine	Soms	Niet bekend
Trombocytopenie	Soms	Zelden
Verlaagde hematocriet	Zelden	Niet bekend
Neutropenie	Niet bekend	Niet bekend
Agranulocytose	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms
Anafylactische reactie	Zelden	Zelden
Angio-oedeem	Zelden	Zelden
Urticaria	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		
Intracranieële bloeding	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen		
Hematoom	Soms	Soms
Bloeding	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak

Buikpijn	Vaak	Soms
Diarree	Vaak	Soms
Dyspepsie	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Vaak	Soms
Rectale bloeding	Soms	Vaak
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms
Dysfagie	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen		
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Soms	Soms
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms	Soms
Verhoogde leverenzymen	Zelden	Soms
Hyperbilirubinemie	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huidbloeding	Vaak	Vaak
Alopecia	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Hemartrose	Zelden	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen		
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Traumatische bloeding	Zelden	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme kan het gebruik van dabigatranetexilaat gepaard gaan met een verhoogd risico op verborgen of manifeste bloedingen van weefsels of organen. De tekenen, symptomen en ernst (waaronder een fatale afloop) variëren afhankelijk van de locatie en de mate en de omvang van de bloeding en/of anemie. In de klinische onderzoeken werden bloedingen van het slijmvlies (bijvoorbeeld gastro-intestinaal, urogenitaal) vaker gezien bij langdurige behandelingen met dabigatranetexilaat in vergelijking met VKA-behandeling. Derhalve zijn naast een adequaat klinisch toezicht, laboratoriumtesten van hemoglobine/hematocriet waardevol om verborgen bloedingen te detecteren. Het risico op bloedingen kan in sommige patiëntengroepen verhoogd zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie en/of een gelijktijdige behandeling die de hemostase beïnvloedt of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.4 Risico op bloedingen). Bloedingscomplicaties kunnen zich presenteren als zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock.

Bekende bloedingscomplicaties zoals compartimentsyndroom en acuut nierfalen als gevolg van hypoperfusie en anticoagulans-gerelateerde nefropathie bij patiënten met daarvoor gevoelige risicofactoren zijn gemeld met

dabigatranetexilaat. Om die reden dient de mogelijkheid van een bloeding in overweging te worden genomen bij de beoordeling van de toestand van een antistollingspatiënt. In geval van oncontroleerbare bloeding is er voor volwassen patiënten een specifiek antidotum voor dabigatran, idarucizumab, beschikbaar (zie rubriek 4.9).

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren, met een of meer risicofactoren (CVA-preventie bij AF)

Tabel 12 toont voorvallen van bloeding opgedeeld in majeure en andere bloedingen in de kernstudie naar de preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren.

Tabel 12: Voorvallen van bloeding in een studie naar de preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren

	Dabigatranetexila at 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexila at 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Majeure bloeding	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracranieële bloeding	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatale bloeding	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mineure bloeding	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Alle bloedingen	1.759 (14,78%)	1.997 (16,60%)	2.169 (18,39%)

Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag of 150 mg tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op levensbedreigende bloedingen en intracranieële bloedingen in vergelijking met patiënten die behandeld werden met warfarine [$p < 0,05$]. Beide doseringen dabigatranetexilaat gaven ook een statistisch significant lagere totale incidentie van bloedingen. Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op majeure bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (*hazardratio* 0,81 [$p = 0,0027$]). Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, liepen een significant hoger risico op majeure gastro-intestinale bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (*hazardratio* 1,48 [$p = 0,0005$]). Dit effect werd voornamelijk waargenomen bij patiënten ≥ 75 jaar.

Het klinische voordeel van dabigatran in vergelijking met warfarine ten aanzien van de preventie van CVA en systemische embolie en de afname van het risico op intracranieële bloedingen wordt behouden over verschillende subgroepen, bijvoorbeeld nierfunctiestoornis, leeftijd, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals antistollingsmiddelen of P-gp-remmers. Hoewel bepaalde subgroepen van patiënten een verhoogd risico hebben op majeure bloedingen wanneer ze behandeld worden met een antistollingsmiddel, is het overmatige risico op bloedingen bij dabigatran te wijten aan gastro-intestinale bloedingen, die meestal zijn waargenomen in de eerste 3-6 maanden na aanvang van de behandeling met dabigatranetexilaat.

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE-behandeling)

Tabel 13 toont de bloedingen in de gepoolde kernonderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar behandeling van DVT en PE. In de gepoolde onderzoeken waren de primaire eindpunten op het gebied van veiligheid (majeure bloeding, majeure of klinisch relevante bloeding en alle bloedingen) significant lager dan met warfarine op een nominaal alfaniveau van 5%.

Tabel 13: Bloedingen in de onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar de behandeling van DVT en PE

	Dabigatranetexila at 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio vs. warfarine (95%- betrouwbaarheidsinterval)
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2.456	2.462	
Majeure bloedingen	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Intracraniële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Majeure gastro-intestinale bloeding	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Levensbedreigende bloeding	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle gastro-intestinale bloedingen	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

De bloedingen werden voor beide behandelingen geteld vanaf de eerste inname van dabigatranetexilaat of warfarine na afloop van de parenterale behandeling (periode alleen orale behandeling). Dit omvat alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met dabigatranetexilaat. Alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met warfarine zijn hierbij opgenomen, behalve de bloedingen tijdens de overlapperperiode tussen warfarine en parenterale behandeling.

Tabel 14 geeft de bloedingen weer in het kernonderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE. Sommige bloedingen (majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen; alle bloedingen) waren significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die dabigatranetexilaat kregen in vergelijking met die patiënten die warfarine kregen.

Tabel 14: Bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE

	Dabigatranetexila at 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio (HR) vs. warfarine (95%- betrouwbaarheidsinterval)
Behandelde patiënten	1.430	1.426	
Majeure bloedingen	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Intracraniële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niet te berekenen*
Majeure gastro-intestinale bloeding	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Alle bloedingen	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Alle gastro-intestinale bloedingen	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR niet te schatten omdat er in geen van beide cohorten/behandelgroepen een bloeding optrad.

Tabel 15 geeft de bloedingen weer in het kernonderzoek RE-SONATE naar de preventie van DVT en PE. De incidentie van majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen en de incidentie van alle bloedingen was significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die placebo kregen in vergelijking met de patiënten die dabigatranetexilaat kregen.

Tabel 15: Bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van DVT en PE

	Dabigatranetexilaat at 150 mg tweemaal daags	Placebo	Hazardratio (HR) vs. placebo (95%- betrouwbaarheidsinterval)
Behandelde patiënten	684	659	
Majeure bloedingen	2 (0,3%)	0	Niet te berekenen*
Intracranieële bloeding	0	0	Niet te berekenen*
Majeure gastro-intestinale bloeding	2 (0,3%)	0	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	0	0	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Alle bloedingen	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Alle gastro-intestinale bloedingen	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR niet te schatten omdat er in geen van beide behandelgroepen een bloeding optrad.

Agranulocytose en neutropenie

Agranulocytose en neutropenie zijn zeer zelden gemeld tijdens gebruik na goedkeuring van dabigatranetexilaat. Omdat bijwerkingen postmarketing zijn gemeld, van een populatie waarvan de grootte niet zeker is, is het niet mogelijk om de frequentie ervan op betrouwbare wijze vast te stellen. De meldingsfrequentie werd geschat op 7 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor agranulocytose en 5 voorvallen per 1 miljoen patiëntjaren voor neutropenie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van dabigatranetexilaat bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten is onderzocht in twee fase III-onderzoeken (DIVERSITY en 1160.108). In totaal werden 328 pediatrische patiënten behandeld met dabigatranetexilaat. De patiënten kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering van dabigatranetexilaat.

In het algemeen wordt verwacht dat het veiligheidsprofiel bij kinderen gelijk is aan dat bij volwassenen.

In totaal ondervond 26% van de pediatrische patiënten die behandeld werden met dabigatranetexilaat voor VTE en voor preventie van recidiverende VTE, bijwerkingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 16 worden de bijwerkingen weergegeven die zijn waargenomen in de studies bij de behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten. Ze zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 16: Bijwerkingen

	Frequentie
Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Soms
Trombocytopenie	Vaak
Verlaagde hematocriet	Soms
Neutropenie	Soms
Agranulocytose	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Uitslag	Vaak
Pruritus	Soms
Anafylactische reactie	Niet bekend
Angio-oedeem	Niet bekend
Urticaria	Vaak
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniale bloeding	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hematoom	Vaak
Bloeding	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Vaak
Hemoptoë	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Buikpijn	Soms
Diarree	Vaak
Dyspepsie	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Rectale bloeding	Soms
Hemorroïdale bloeding	Niet bekend
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Niet bekend
Gastro-oesofagitis	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Vaak
Braken	Vaak
Dysfagie	Soms
Lever- en galaandoeningen	
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Niet bekend
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Vaak
Hyperbilirubinemie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huidbloeding	Soms
Alopecia	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Hemartrose	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	

Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op de plaats van de injectie	Niet bekend
Bloeding op de plaats van de katheter	Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Traumatische bloeding	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Niet bekend

Bloedingsreacties

In de twee fase III-onderzoeken bij de indicatie behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten hadden in totaal 7 patiënten (2,1%) een majeure bloeding, 5 patiënten (1,5%) een klinisch relevante niet-majeure bloeding en 75 patiënten (22,9%) een mineure bloeding. In het algemeen was de frequentie van bloedingsvoorvallen hoger in de oudste leeftijdsgroep (12 tot < 18 jaar: 28,6%) dan in de jongere leeftijdsgroepen (geboorte tot < 2 jaar: 23,3%; 2 tot < 12 jaar: 16,2%). Majeure of ernstige bloeding, ongeacht waar ze in het lichaam optreden, kunnen leiden tot invaliditeit, kunnen levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overschrijding van de aanbevolen dabigatranetexilaat-dosering wordt de patiënt blootgesteld aan een toegenomen risico op bloedingen.

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie rubriek 4.4 en 5.1). Een gekalibreerde kwantitatieve dTT-test of herhaaldelijke dTT-metingen kunnen de tijd voorspellen waarop bepaalde dabigatranspiegels bereikt zullen worden (zie rubriek 5.1), ook wanneer aanvullende maatregelen, zoals dialyse, zijn gestart.

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met dabigatranetexilaat vereisen. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

Bij bloedingscomplicaties moet de behandeling met dabigatranetexilaat worden stopgezet en moet de oorzaak van de bloeding worden onderzocht. Afhankelijk van de klinische situatie dient passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume, naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd.

In situaties waarin het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is voor volwassen patiënten het specifieke antidotum om het farmacodynamische effect van dabigatran te antagoniseren (idarucizumab) beschikbaar. De werkzaamheid en veiligheid van idarucizumab bij pediatrie patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Concentraten van stollingsfactoren (geactiveerd of niet-geactiveerd) of recombinant factor VIIa kunnen worden overwogen. Er is enig bewijs uit experimenteel onderzoek dat de rol van deze geneesmiddelen in het omkeren van het antistollingseffect van dabigatran ondersteunt, maar de gegevens over hun nut in een klinische setting alsmede over het mogelijke risico op *rebound* trombo-embolie zijn erg beperkt. Stollingstesten kunnen onbetrouwbaar worden na toediening van voorgestelde concentraten van stollingsfactoren. De resultaten van deze testen dienen

voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Ook dient toediening van bloedplaatjesconcentraten te worden overwogen in gevallen waarbij trombocytopenie aanwezig is of langwerkende aggregatieremmers zijn gebruikt. Elke symptomatische behandeling dient toegepast te worden naar inzicht van de arts.

In het geval van majeure bloedingen dient, afhankelijk van de plaatselijke beschikbaarheid, een consult met een specialist op stollingsgebied overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07.

Werkingsmechanisme

Dabigatranetexilaat is een klein-moleculaire prodrug die geen enkele farmacologische activiteit vertoont. Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel geabsorbeerd en omgezet in dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse in het plasma en in de lever. Dabigatran is een krachtige, competitieve, reversibele directe trombineremmer en is de belangrijkste werkende vorm in het plasma.

Aangezien trombine (serineprotease) de omzetting van fibrinogeen naar fibrine mogelijk maakt tijdens de stollingscascade, voorkomt remming ervan het ontstaan van trombi. Dabigatran remt vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende dabigatranetexilaat in verschillende diermodellen voor trombose.

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

De gekalibreerde kwantitatieve verdunde TT (dTT)-test geeft een schatting van de dabigatranconcentratie in plasma, die vergeleken kan worden met de verwachte dabigatranconcentraties in plasma. Als het resultaat van de gekalibreerde dTT-test een dabigatranconcentratie in plasma is die gelijk is aan of lager is dan de grens voor kwantificatie, dan moet een aanvullende coagulatie-test zoals TT, ECT of aPTT worden overwogen.

De ECT kan een directe meting leveren van de activiteit van directe trombineremmers.

De aPTT-test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. De aPTT-test heeft echter een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoewel hoge aPTT-waarden voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, wijst een hoge aPTT-waarde erop dat de patiënt is geanticoaguleerd.

Over het algemeen kan worden aangenomen dat deze metingen van de antistollingsactiviteit een afspiegeling zijn van de dabigatranspiegels en gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van het bloedingsrisico, d.w.z. dat een overschrijding van het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran of van coagulatie-testen zoals de aPTT bij dalconcentratie (voor aPTT-drempelwaarden, zie rubriek 4.4, tabel 5), beschouwd wordt als geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op bloedingen.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAf, met één of meer risicofactoren (CVA-preventie bij Af)

De geometrisch gemiddelde *steady state* piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal per dag, was 175 ng/ml, met een bereik van 117-275 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik). De geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, 's morgens gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran), was gemiddeld 91,0 ng/ml, met een bereik van 61,0-143 ng/ml (25^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten met NVAF die behandeld werden met tweemaal daags 150 mg dabigatranetexilaat ter preventie van CVA en systemische embolie

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma ongeveer 200 ng/ml (gemeten op 10-16 uur na de vorige dosis),
- heeft een ECT bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis), die verhoogd is tot ongeveer 3 keer de bovengrens van normaal, betrekking op het waargenomen 90^e percentiel van 103 seconden van de ECT-verlenging,
- komt een aPTT-ratio van meer dan 2 keer de bovengrens van normaal (aPTT-verlenging van ongeveer 80 seconden) bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis) overeen met het 90^e percentiel van waarnemingen.

Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)

Bij patiënten die behandeld werden voor DVT en PE met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags, was de geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten binnen 10-16 uur na de dosis aan het eind van het doseringsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran) 59,7 ng/ml met een spreiding van 38,6-94,5 ng/ml (25^e-75^e percentiel). Voor de behandeling van DVT en PE met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags:

- bedroeg het 90^e percentiel van de dalconcentraties van dabigatran in plasma ongeveer 146 ng/ml (gemeten 10-16 uur na de vorige dosis),
- heeft een ECT bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis), die verhoogd is tot ongeveer 2,3 keer de waarde van baseline, betrekking op het waargenomen 90^e percentiel van 74 seconden van de ECT-verlenging,
- was het 90^e percentiel van de dal-aPTT (10-16 uur na de vorige dosis) 62 seconden, dat is 1,8 keer de waarde op baseline.

Van patiënten die behandeld worden voor de preventie van recidiverende DVT en PE met 150 mg dabigatranetexilaat tweemaal daags zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met een of meer risicofactoren

Het klinisch bewijs voor de werkzaamheid van dabigatranetexilaat is afkomstig uit het RE-LY-onderzoek (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), een multicenter, multinationale, gerandomiseerde studie met parallelle groepen met twee geblindeerde doses van dabigatranetexilaat (110 mg en 150 mg tweemaal per dag) vergeleken met *open-label* warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren met een matig tot hoog risico op CVA en systemische embolie. Het primaire doel van deze studie was het bepalen of dabigatranetexilaat niet-inferieur was aan warfarine in het verminderen van het optreden van het samengestelde eindpunt CVA en systemische embolie. Statistische superioriteit werd eveneens geanalyseerd.

In de RE-LY-studie werden in totaal 18.113 patiënten gerandomiseerd, met een gemiddelde leeftijd van 71,5 jaar en een gemiddelde CHADS2-score van 2,1. De patiëntenpopulatie bestond voor 64% uit mannen, voor 70% uit patiënten van Kaukasische afkomst en voor 16% uit patiënten van Aziatische afkomst. Voor patiënten gerandomiseerd op warfarine was het gemiddelde percentage van tijd in het therapeutische gebied (TTR) (INR 2-3) 64,4% (mediane TTR 67%).

De RE-LY-studie toonde aan dat dabigatranetexilaat, bij een dosis van 110 mg tweemaal per dag, niet inferieur is aan warfarine ter preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, met een verminderd risico op intracranieële bloeding, alle bloedingen en majeure bloedingen. Bij de dosis van 150 mg tweemaal per dag wordt het risico op ischemische en hemorragische CVA, vasculaire dood, intracranieële bloeding en het totale aantal bloedingen significant verminderd in vergelijking met warfarine. De incidentie van majeure bloedingen bij deze dosis was vergelijkbaar met de incidentie bij warfarine. De incidentie van een myocardinfarct was bij dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag en 150 mg tweemaal per dag licht verhoogd vergeleken met warfarine (respectievelijk *hazardratio* 1,29; $p=0,0929$ en *hazardratio* 1,27; $p=0,1240$). Bij verbeterde controle van INR nemen de waargenomen voordelen van dabigatranetexilaat in vergelijking met warfarine af.

Tabel 17 tot en met 19 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 17: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-waarde superioriteit	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 18: Analyse van het eerste optreden van ischemische of hemorragische CVA's tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-waarde	0,3553	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-waarde	0,3099	0,1582	
Ischemische CVA			
Incidentie (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-waarde	0,3138	0,0351	
Hemorragische CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)

<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-waarde	0,0001	< 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 19: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door cardiovasculaire dood tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Sterfte (alle oorzaken)			
Incidentie (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-waarde	0,1308	0,0517	
Sterfte (vasculaire dood)			
Incidentie (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
<i>Hazardratio</i> t.o.v. warfarine (95%-BI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-waarde	0,2081	0,0430	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 20 en 21 laten de resultaten zien van het primaire eindpunt van werkzaamheid en veiligheid in de relevante subpopulaties.

Voor het primaire eindpunt CVA en systemische embolie werden geen subgroepen (d.w.z. leeftijd, gewicht, geslacht, nierfunctie, etniciteit etc.) vastgesteld met een andere risicoverhouding t.o.v. warfarine.

Tabel 20: *Hazardratio* en 95%-BI voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ en < 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 ≤ en < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ en < 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)

Bij het primaire veiligheidseindpunt majeure bloedingen werd een interactie van het behandelingseffect met de leeftijd waargenomen. Het relatieve risico op bloedingen met dabigatran nam toe met de leeftijd in vergelijking met warfarine. Het relatieve risico was het hoogst bij patiënten van 75 jaar en ouder. Het gelijktijdige gebruik van de bloedplaatjesaggregatieremmende middelen acetylsalicylzuur of clopidogrel verdubbelt ongeveer de incidentie van majeure bloedingen met zowel dabigatranetexilaat als warfarine. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS₂-score.

Tabel 21: Hazardratio en 95%-BI voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ en < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ en < 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)
Gebruik van acetylsalicylzuur	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Gebruik van clopidogrel	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (langdurig, multicenter onderzoek naar de verlengde behandeling met dabigatran bij patiënten met atriumfibrilleren die het RE-LY-onderzoek hebben afgerond)

Het RE-LY-extensieonderzoek (RELY-ABLE) leverde aanvullende veiligheidsinformatie op over een cohort patiënten die dezelfde dosis dabigatranetexilaat bleven gebruiken als die ze in het RE-LY-onderzoek toegewezen hadden gekregen. Patiënten kwamen in aanmerking voor het RELY-ABLE-onderzoek wanneer ze niet permanent gestopt waren met de onderzoeksmedicatie op het moment van hun laatste bezoek in het RE-LY-onderzoek.

Geïnccludeerde patiënten bleven dezelfde dubbelblinde dosis dabigatranetexilaat krijgen die willekeurig was toegewezen in RE-LY, gedurende een follow-up van maximaal 43 maanden na RE-LY (totaal gemiddelde follow-up RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 jaar). Er werden 5.897 patiënten geïnccludeerd. Zij vertegenwoordigden 49% van de patiënten die oorspronkelijk willekeurig dabigatranetexilaat toegewezen hadden gekregen in RE-LY en 86% van de patiënten die geschikt waren voor RELY-ABLE.

Tijdens de aanvullende 2,5 jaar behandeling in RELY-ABLE, met een maximale blootstelling van meer dan 6 jaar (totale blootstelling in RE-LY + RELY-ABLE), werd het veiligheidsprofiel op lange termijn van dabigatranetexilaat bevestigd voor beide onderzochte doses, 110 mg tweemaal daags en 150 mg tweemaal daags. Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen waargenomen.

De percentages *outcome events*, waaronder majeure bloedingen en andere bloedingen, kwamen overeen met die waargenomen in RE-LY.

Gegevens uit niet-interventionele onderzoeken

In een niet-interventioneel onderzoek (GLORIA-AF) werden prospectief veiligheids- en werkzaamheidsgegevens verzameld (in de tweede fase ervan) bij nieuw gediagnosticeerde NVAF-patiënten die dabigatranetexilaat gebruikten in de dagelijkse klinische praktijk. In het onderzoek waren 4.859 patiënten opgenomen die dabigatranetexilaat gebruikten (55% behandeld met 150 mg tweemaal daags, 43% behandeld met 110 mg tweemaal daags en 2% behandeld met 75 mg tweemaal daags). Patiënten werden gedurende 2 jaar gevolgd. De gemiddelde CHADS₂- en HAS-BLED-scores waren respectievelijk 1,9 en 1,2. De gemiddelde follow-upperiode tijdens de behandeling bedroeg 18,3 maanden. Een majeure bloeding trad op bij 0,97 per 100 patiëntjaren. Een levensbedreigende bloeding werd gemeld bij 0,46 per 100 patiëntjaren, een intracranieële bloeding bij 0,17 per 100 patiëntjaren en een gastro-intestinale bloeding bij 0,60 per 100 patiëntjaren. CVA trad op bij 0,65 per 100 patiëntjaren.

Bovendien werd in een niet-interventioneel onderzoek (Graham DJ et al., *Circulation*. 2015;131:157-164) met meer dan 134.000 oudere NVAF-patiënten in de Verenigde Staten (met bijdrage van meer dan 37.500 patiëntjaren met follow-up tijdens behandeling) dabigatranetexilaat (84% van de patiënten werd behandeld met 150 mg tweemaal daags, 16% van de patiënten werd behandeld met 75 mg tweemaal daags) gerelateerd aan een verlaagde kans op ischemische CVA (*hazardratio* 0,80; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,67-0,96), intracranieële bloeding (*hazardratio* 0,34; BI 0,26-0,46) en mortaliteit (*hazardratio* 0,86; BI 0,77-0,96) en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (*hazardratio* 1,28; BI 1,14-1,44), in vergelijking met warfarine. Er werd geen verschil gevonden voor majeure bloeding (*hazardratio* 0,97; BI 0,88-1,07).

Deze waarnemingen in de dagelijkse klinische praktijk komen overeen met het vastgestelde veiligheids- en werkzaamheidsprofiel voor dabigatranetexilaat in het RE-LY-onderzoek bij deze indicatie.

Patiënten die bij atriumfibrilleren katheterablatie ondergaan

Er is een prospectief, gerandomiseerd *open-label*, multicenter verkennend onderzoek uitgevoerd met een geblindeerde, centraal beoordeelde evaluatie van de eindpunten (RE-CIRCUIT), waarbij 704 patiënten die stabiel met anticoagulantia werden behandeld werden geïnccludeerd. In het onderzoek werd bij toepassing van katheterablatie bij paroxismaal of persistent atriumfibrilleren het ononderbroken gebruik van tweemaal daags 150 mg dabigatranetexilaat vergeleken met het ononderbroken gebruik van, op geleide van een aan de INR aangepaste dosis, warfarine. Van de 704 geïnccludeerde patiënten ondergingen er 317 ablatie bij atriumfibrilleren bij ononderbroken gebruik van dabigatran en ondergingen er 318 ablatie bij atriumfibrilleren bij ononderbroken gebruik van warfarine. Bij alle patiënten werd voorafgaand aan katheterablatie een transoesofageale echocardiografie (TEE) gemaakt. De primaire uitkomst (beoordeelde majeure bloeding volgens de ISTH-criteria) deed zich in de dabigatranetexilaat-groep voor bij 5 (1,6%) patiënten en in de warfarinegroep bij 22 (6,9%) patiënten (risicoverschil -5,3%; 95%-BI -8,4; -2,2; P=0,0009). In de dabigatranetexilaat-groep deed zich vanaf het moment van ablatie tot aan 8 weken na ablatie geen voorval van CVA/systemische embolie/TIA (samengesteld) voor, terwijl zich in de warfarinegroep één voorval (TIA) voordeed. Dit verkennend onderzoek heeft aangetoond dat bij ablatie gebruik van dabigatranetexilaat gepaard ging met een significante daling van de incidentie van MBE in vergelijking met een aan de INR aangepaste dosis warfarine.

Patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing hebben ondergaan

Een prospectief, gerandomiseerd, *open-label* onderzoek (fase IIIb) met geblindeerd eindpunt (PROBE) om de duale therapie met dabigatranetexilaat (110 mg of 150 mg tweemaal daags) plus clopidogrel of ticagrelor (P2Y12-antagonist) vs. tripel therapie met warfarine (aangepast aan een INR 2,0-3,0) plus clopidogrel of ticagrelor en acetylsalicylzuur te beoordelen, werd uitgevoerd onder 2725 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing hebben ondergaan (RE-DUAL PCI). Patiënten werden gerandomiseerd naar duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg tweemaal daags, duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags of tripel therapie met warfarine. Oudere patiënten buiten de Verenigde Staten (≥ 80 jaar voor alle landen, ≥ 70 jaar voor Japan) werden willekeurig toegewezen aan de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg of aan de groep met tripel therapie met warfarine. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van majeure bloedingen op basis van de definitie van de ISTH of klinisch relevante niet-majeure bloeding.

De incidentie van het primaire eindpunt was 15,4% (151 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 26,9% (264 patiënten) in de groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,52; 95%-BI 0,42, 0,63; P<0,0001 voor non-inferioriteit en P<0,0001 voor superioriteit) en 20,2% (154 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 25,7% (196 patiënten) in de overeenkomende groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,72; 95%-BI 0,58, 0,88; P<0,0001 voor non-inferioriteit en P=0,002 voor superioriteit). Als onderdeel van de beschrijvende analyse was het aantal majeure bloedingen volgens TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) lager in de beide groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat dan in de groep met tripel therapie met warfarine: 14 incidenten (1,4%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 37 incidenten (3,8%) in de groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,37; 95%-BI 0,20, 0,68; P=0,002) en 16 incidenten (2,1%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 30 incidenten (3,9%) in de overeenkomende groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,51; 95%-BI 0,28, 0,93; P=0,03). Beide groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat hadden lagere cijfers in intracranieële bloeding dan de overeenkomende groep met tripel therapie met warfarine: 3 incidenten (0,3%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 110 mg vergeleken met 10 incidenten (1,0%) in de groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,30; 95%-BI 0,08, 1,07; P=0,06) en 1 incident (0,1%) in de groep met duale therapie met dabigatranetexilaat 150 mg vergeleken met 8 incidenten (1,0%) in de overeenkomende groep met tripel therapie met warfarine (HR 0,12; 95%-BI 0,02, 0,98; P=0,047). De incidentie van het samengestelde werkzaamheidseindpunt voor overlijden, trombo-embolische incidenten (myocardinfarct, CVA of systemische embolie) of ongeplande revascularisatie in de twee gecombineerde groepen duale therapie met dabigatranetexilaat was niet-inferieur ten opzichte van de groep met tripel therapie met warfarine (respectievelijk 13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; 95%-BI: 0,84, 1,29; P=0,0047 voor non-inferioriteit). Er waren geen statistische verschillen in de individuele onderdelen van de

werkzaamheidseindpunten tussen ofwel groepen met duale therapie met dabigatranetexilaat ofwel groepen met tripel therapie met warfarine.

Dit onderzoek toonde aan dat duale therapie, met dabigatranetexilaat en een P2Y12-antagonist, het risico op bloeding significant verminderde ten opzichte van tripel therapie met warfarine, met non-inferioriteit voor de trombo-embolische incidenten gezamenlijk bij patiënten met atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing hebben ondergaan.

Behandeling van DVT en PE bij volwassenen (behandeling DVT/PE)

De werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht in de twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde replicatieonderzoeken met parallelle groepen RE-COVER en RE-COVER II. In deze onderzoeken werd dabigatranetexilaat (150 mg tweemaal daags) vergeleken met warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij patiënten met acute DVT en/of PE. De primaire doelstelling van deze studies was vaststelling van de non-inferioriteit van dabigatranetexilaat ten opzichte van warfarine voor de reductie van optreden van het primaire eindpunt, de combinatie van recidiverende symptomatische DVT en/of PE en gerelateerde sterfgevallen binnen de behandelperiode van 6 maanden.

In de gepoolde RE-COVER- en RE-COVER II-onderzoeken werden in totaal 5.153 patiënten gerandomiseerd. 5.107 patiënten werden behandeld.

De duur van de behandeling met een vaste dosis dabigatran was 174,0 dagen zonder controle van de bloedstolling. Voor de patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 60,6%.

Uit de onderzoeken bleek dat behandeling met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags niet inferieur was aan de behandeling met warfarine (non-inferioriteitsmarge voor RE-COVER en RE-COVER II: 3,6 voor het risicoverschil en 2,75 voor de *hazardratio*).

Tabel 22: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode voor de gepoolde onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II

	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Behandelde patiënten	2553	2554
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
<i>Hazardratio</i> vs. warfarine (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1,09 (0,77; 1,54)	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatische DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	1,29; 2,35	1,09; 2,08

Symptomatische PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,70; 1,54	0,67; 1,49
VTE-gerelateerde dood	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Dood door alle oorzaken	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (preventie DVT/PE)

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallele groepen werden verricht bij patiënten die eerder waren behandeld met anticoagulantia. In RE-MEDY, warfarine-gecontroleerde studie, werden patiënten geïncludeerd die al 3 tot 12 maanden behandeld waren en bij wie verdere behandeling met anticoagulantia nodig was en in RE-SONATE, de placebogecontroleerde studie, werden patiënten geïncludeerd die al 6 tot 18 maanden behandeld waren met vitamine K-antagonisten.

De doelstelling van RE-MEDY was de vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van oraal dabigatranetexilaat (150 mg tweemaal daags) met die van warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij langdurige behandeling en preventie van recidiverende, symptomatische DVT en/of PE. In totaal 2.866 patiënten werden gerandomiseerd en 2856 patiënten werden behandeld. De duur van de behandeling met dabigatranetexilaat varieerde van 6 tot 36 maanden (mediaan 534,0 dagen). Bij patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 64,9%.

RE-MEDY heeft aangetoond dat behandeling met dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags niet-inferieur is aan behandeling met warfarine (non-inferioriteitsmarge: 2,85 voor de *hazardratio* en 2,8 voor het risicoverschil).

Tabel 23: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-MEDY-onderzoek

	Dabigatranetexilaat at 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	1.430	1.426
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	26 (1,8%)	18 (1,3%)
<i>Hazardratio</i> vs. warfarine (95%-betrouwbaarheidsinterval)	1,44 (0,78; 2,64)	
Non-inferioriteitsmarge	2,85	
Patiënten met voorval na 18 maanden	22	17
Cumulatief risico na 18 maanden (%)	1,7	1,4
Risicoverschil vs. warfarine (%)	0,4	
95%-betrouwbaarheidsinterval		
Non-inferioriteitsmarge	2,8	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatische DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatische PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,34; 1,28	0,11; 0,82
VTE-gerelateerde dood	1 (0,1%)	1 (0,1%)

95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Dood door alle oorzaken	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,69; 1,90	0,80; 2,07

De doelstelling van RE-SONATE was het evalueren van superioriteit van dabigatranetexilaat ten opzichte van placebo bij de preventie van recidiverende symptotomatische DVT en/of PE bij patiënten die al 6 tot 18 maanden behandeld waren met VKA. De beoogde behandeling was 6 maanden dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags zonder de noodzaak van controle.

In RE-SONATE werd aangetoond dat dabigatranetexilaat superieur was aan placebo bij de preventie van recidiverende DVT/PE, met inbegrip van onverklaarde sterfgevallen, met een risicovermindering van 5,6% tot 0,4% (relatieve risicovermindering van 92% gebaseerd op *hazardratio*) tijdens de behandelperiode ($p < 0,0001$). Alle secundaire en gevoeligheidsanalyses van het primaire eindpunt en alle secundaire eindpunten toonden de superioriteit aan van dabigatranetexilaat ten opzichte van placebo.

Het onderzoek omvatte een observationele follow-up van 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Na stopzetten van de studiemedicatie hield het effect aan tot het einde van de follow-up; dit wijst erop dat het aanvankelijke behandel-effect van dabigatranetexilaat blijft bestaan. Er werd geen reboundeffect waargenomen. Aan het einde van de follow-up was het aantal VTE's bij patiënten in de groep met dabigatranetexilaat 6,9% tegen 10,7% in de placebogroep (*hazardratio* 0,61 (95%-BI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 24: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-SONATE-onderzoek

	Dabigatranetexilaat 150 mg tweemaal daags	Placebo
Behandelde patiënten	681	662
Recidiverende symptotomatische VTE en gerelateerde dood	3 (0,4%)	37 (5,6%)
<i>Hazardratio</i> vs. Placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-waarde voor superioriteit	< 0,0001	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptotomatische VTE en dood door alle oorzaken	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptotomatische DVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptotomatische PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-gerelateerde dood	0 (0)	0 (0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Onverklaarde dood	0 (0)	2 (0,3 %)
95%-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Dood door alle oorzaken	0 (0)	2 (0,3 %)
95%-betrouwbaarheids-interval	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinische studies naar de preventie van trombo-embolie bij patiënten met kunsthartkleppen

In een fase II-onderzoek is het gebruik van dabigatranetexilaat en warfarine onderzocht bij in totaal 252 patiënten bij wie recent een kunsthartklep was geplaatst (d.w.z. deelname tijdens het postoperatieve ziekenhuisverblijf) of bij wie meer dan drie maanden eerder een kunsthartklep was geplaatst. Er werden meer trombo-embolische voorvallen (met name CVA en symptomatische/asymptomatische kunsthartkleptrombose) en meer bloedingen waargenomen bij het gebruik van dabigatranetexilaat dan bij het gebruik van warfarine. Bij patiënten met een recent geplaatste kunsthartklep manifesteerden majeure bloedingen zich vooral als een hemorragische pericardiale uitstorting, en dit was met name het geval bij patiënten die al snel (d.w.z. op dag 3) na de operatieve plaatsing van de kunsthartklep met het gebruik van dabigatranetexilaat waren begonnen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAf, met een of meer risicofactoren

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Dabigatranetexilaat Leon Farma in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de indicatie van preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met NVAf (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Het DIVERSITY-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dabigatranetexilaat aan te tonen in vergelijking met standaardzorg voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Het onderzoek was opgezet als een *open-label*, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, werden gerandomiseerd volgens een verhouding van 2:1 naar ofwel een voor de leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat (doses aangepast aan de leeftijd en het gewicht) of standaardzorg die bestond uit laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) of vitamine K-antagonisten (VKA) of fondaparinux (1 patiënt van 12 jaar). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van patiënten bij wie de trombus volledig verdwenen is, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE. Exclusiecriteria bestonden uit actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces.

In totaal werden 267 patiënten gerandomiseerd. Daarvan werden 176 patiënten behandeld met dabigatranetexilaat en 90 patiënten volgens de standaardzorg (1 gerandomiseerde patiënt werd niet behandeld). 168 patiënten waren 12 tot jonger dan 18 jaar, 64 patiënten 2 tot jonger dan 12 jaar en 35 patiënten waren jonger dan 2 jaar.

Van de 267 gerandomiseerde patiënten voldeden 81 patiënten (45,8%) in de groep met dabigatranetexilaat en 38 patiënten (42,2%) in de groep met standaardzorg aan de criteria voor het samengestelde primaire eindpunt (trombus volledig verdwenen, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE). Het overeenkomstige percentageverschil toonde non-inferioriteit aan van dabigatranetexilaat ten opzichte van de standaardzorg. Consistente resultaten werden in het algemeen ook waargenomen over verschillende subgroepen: er waren geen significante verschillen in het behandelingseffect voor de subgroepen volgens leeftijd, geslacht, regio en aanwezigheid van bepaalde risicofactoren. Voor de 3 verschillende leeftijdsstrata voldeden 13/22 (59,1%) en 7/13 (53,8%) voor patiënten vanaf de geboorte tot < 2 jaar, 21/43 (48,8%) en 12/21 (57,1%) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar, en 47/112 (42,0%) en 19/56 (33,9%) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar aan het primaire werkzaamheidseindpunt in respectievelijk de groep met dabigatranetexilaat en de groep met standaardzorg.

Vastgestelde majeure bloedingen werden gemeld voor 4 patiënten (2,3%) in de groep met dabigatranetexilaat en 2 patiënten (2,2%) in de groep met standaardzorg. Er was geen statistisch significant verschil in de tijd tot eerste majeure bloeding. Achtendertig patiënten (21,6%) in de groep met dabigatranetexilaat en 22 patiënten (24,4%) in de groep met standaardzorg hadden een vastgestelde bloeding; de meeste bloedingen werden gecategoriseerd als

mineure bloeding. Het gecombineerde eindpunt van vastgestelde majeure bloeding (MBE) of klinisch relevante niet-majeure (CRNM) bloeding (tijdens de behandeling) werd gemeld voor 6 (3,4%) patiënten in de groep met dabigatranetexilaat en 3 (3,3%) patiënten in de groep met standaardzorg.

Een *open-label*, multicenter, fase III-onderzoek met een enkele prospectieve veiligheidscohort (1160.108) werd uitgevoerd voor beoordeling van de veiligheid van dabigatranetexilaat voor de preventie van recidiverende VTE bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Patiënten die verdere antistolling nodig hadden als gevolg van de aanwezigheid van een klinische risicofactor na voltooiing van de initiële behandeling voor bevestigde VTE (gedurende ten minste 3 maanden) of na voltooiing van het DIVERSITY-onderzoek, konden in het onderzoek worden opgenomen. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatranetexilaat totdat de klinische risicofactor verdwenen was of gedurende maximaal 12 maanden. De primaire eindpunten van het onderzoek bestonden uit recidiverende VTE, majeure en mineure bloeding en de mortaliteit (algemeen en gerelateerd aan trombotische of trombo-embolische voorvallen) na 6 en 12 maanden. *Outcome events* werden door een onafhankelijke, geblindeerde evaluatiecommissie beoordeeld.

In totaal werden 214 patiënten in het onderzoek opgenomen, waarvan 162 patiënten in leeftijdsstratum 1 (van 12 tot jonger dan 18 jaar), 43 patiënten in leeftijdsstratum 2 (van 2 tot jonger dan 12 jaar) en 9 patiënten in leeftijdsstratum 3 (vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar). Tijdens de behandelingsperiode hadden 3 patiënten (1,4%) binnen de eerste 12 maanden na aanvang van de behandeling een volgens de beoordeling bevestigde recidiverende VTE. Een volgens de beoordeling bevestigde bloeding werd tijdens de behandelingsperiode binnen de eerste 12 maanden gemeld voor 48 patiënten (22,5%). De meeste bloedingen waren mineure bloedingen. Bij 3 patiënten (1,4%) deed zich binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde majeure bloeding voor. Voor 3 patiënten (1,4%) werd binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde CRNM-bloeding gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden tijdens de behandeling. Tijdens de behandelingsperiode waren er 3 patiënten (1,4%) die posttrombotisch syndroom (PTS) ontwikkelden of een verergering van PTS binnen de eerste 12 maanden ondervonden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt dabigatranetexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatranetexilaat in de werkzame stof dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van Dabigatranetexilaat was ongeveer 6,5%.

Na orale toediening van Dabigatranetexilaat aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de C_{max} wordt bereikt.

Absorptie

In een onderzoek waarin de postoperatieve absorptie van dabigatranetexilaat 1-3 uur na de operatie werd geëvalueerd, werd een relatief langzame absorptie aangetoond vergeleken met de absorptie bij gezonde vrijwilligers, met een gelijkmatig plasmaconcentratie-tijdprofiel zonder hoge piekplasmaconcentraties. De piekplasmaconcentraties worden 6 uur na toediening bereikt in een postoperatieve periode als gevolg van bijdragende factoren als anesthesie, gastro-intestinale parese en effecten van de operatie ongeacht de formulering van het orale geneesmiddel. In een aanvullend onderzoek is aangetoond dat langzame en vertraagde absorptie gewoonlijk alleen voorkomt op de dag van de operatie. Op de volgende dagen wordt dabigatran snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 2 uur na toediening van het geneesmiddel worden bereikt.

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat maar vertraagt het moment waarop de piekplasmaconcentratie wordt bereikt met 2 uur. C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij *steady state* vergeleken met de referentiecapsuleformulering als de pellets worden ingenomen zonder de hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-capsulewand. Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatranetexilaat te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Lage, concentratieafhankelijke binding (34-35%) van dabigatran aan humane plasma-eiwitten werd waargenomen. Het verdelingsvolume van dabigatran van 60-70 l, wat groter is dan het totale watervolume in het lichaam, geeft aan dat dabigatran enigszins naar weefsel wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het metabolisme en de uitscheiding van dabigatran werden onderzocht na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis radioactief gemerkt dabigatran bij gezonde mannelijke proefpersonen. Na een intraveneuze dosis werd de radioactiviteit afkomstig van dabigatran voornamelijk uitgescheiden via de urine (85%). 6% van de toegediende dosis werd via de feces uitgescheiden. Van de toegediende dosis was tussen 88-94% van de totale radioactiviteit 168 uur na toediening teruggewonnen.

Dabigatran wordt geconjugeerd, waarbij farmacologisch actieve acylglucuroniden worden gevormd. Er bestaan vier positionele isomeren, 1-O-, 2-O-, 3-O- en 4-O-acylglucuronide, waarvan elk minder dan 10% van de totale hoeveelheid dabigatran in plasma voor zijn rekening neemt. Sporen van andere metabolieten konden alleen worden waargenomen met zeer gevoelige analytische methoden. Dabigatran wordt voornamelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden, met een snelheid van ongeveer 100 ml/min, overeenkomend met de glomerulaire filtratiesnelheid.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 25.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In fase I-studies is de blootstelling (AUC) aan dabigatran na orale toediening van dabigatranetexilaat ongeveer 2,7 keer groter bij volwassen vrijwilligers met matige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min) dan bij proefpersonen zonder nierinsufficiëntie.

Bij een klein aantal volwassen vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 10-30 ml/min), was de blootstelling (AUC) aan dabigatran ongeveer 6 keer hoger en de halfwaardetijd ongeveer 2 keer langer dan bij een populatie zonder nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Tabel 25: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCl) [ml/min]	geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 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)

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief *open-label* gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatranetexilaat kregen. Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

De klaring van dabigatran door hemodialyse werd onderzocht bij 7 volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) zonder atriumfibrilleren. Patiënten werden gedurende vier uur gedialyseerd bij een snelheid van de dialysaatflow van 700 ml/min en een snelheid van de bloedflow van 200 ml/min of 350-390

ml/min. Dit resulteerde in een verwijdering van respectievelijk 50% tot 60% van de vrije of totale dabigatranconcentratie. De hoeveelheid stof die door dialyse geklaard wordt, is evenredig aan de snelheid van de bloedflow, tot een bloedflowsnelheid van 300 ml/min. De antistollingsactiviteit van dabigatran nam af naarmate de plasmaconcentraties afnamen en de procedure had geen invloed op de PK/PD-relatie.

De mediane CrCl in RE-LY was 68,4 ml/min. Bijna de helft (45,8%) van de patiënten in RE-LY had een CrCl > 50 - < 80 ml/min. Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min) hadden gemiddeld een 2,29 maal en 1,81 maal zo hoge plasmaconcentratie van dabigatran, respectievelijk vóór en na de dosis, in vergelijking met patiënten zonder nierfunctiestoornis (CrCl \geq 80 ml/min).

De mediane CrCl in het onderzoek RE-COVER was 100,4 ml/min. 21,7% van de patiënten had een licht verminderde nierfunctie (CrCl > 50 - < 80 ml/min) en 4,5% van de patiënten had een matig verminderde nierfunctie (CrCl tussen 30 en 50 ml/min). Patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie hadden in *steady state* gemiddeld respectievelijk 1,8 maal en 3,6 maal hogere plasmaconcentraties van dabigatran vóór de dosis dan patiënten met een CrCl > 80 ml/min. In RE-COVER II werden vergelijkbare waarden voor CrCl gevonden.

De mediane CrCl in de onderzoeken RE-MEDY en RE-SONATE waren respectievelijk 99,0 ml/min en 99,7 ml/min. In de onderzoeken RE-MEDY en RE-SONATE hadden respectievelijk 22,9% en 22,5% van de patiënten een CrCl > 50 - < 80 ml/min en 4,1% en 4,8% een CrCl tussen 30 en 50 ml/min.

Oudere patiënten

Specifieke farmacokinetische fase I-onderzoeken bij oudere proefpersonen lieten een toename van 40 tot 60% in de AUC zien en van meer dan 25% in C_{max} , vergeleken met jonge proefpersonen.

Het effect van leeftijd op de blootstelling aan dabigatran werd bevestigd in de RE-LY-studie met ongeveer 31% hogere dalconcentraties bij proefpersonen van 75 jaar en ouder en met ongeveer 22% lagere dalconcentraties bij proefpersonen jonger dan 65 jaar in vergelijking met proefpersonen tussen 65 en 75 jaar (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie

Bij 12 volwassen proefpersonen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) werd geen verandering in blootstelling aan dabigatran waargenomen in vergelijking met 12 controlepersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Lichaamsgewicht

Dalconcentraties van dabigatran waren ongeveer 20% lager bij volwassen patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg in vergelijking met volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van 50-100 kg. Het merendeel (80,8%) van de patiënten bevond zich in de categorie \geq 50 kg en < 100 kg, waarin geen duidelijk verschil kon worden vastgesteld (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor volwassen patiënten \leq 50 kg.

Geslacht

Bij patiënten met atriumfibrilleren waren bij vrouwen de dalconcentraties en de concentraties na de dosis gemiddeld 30% hoger. Een dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.2).

Etnische oorsprong

Er zijn geen klinisch relevante etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en farmacodynamiek van dabigatran.

Pediatrie patiënten

Orale toediening van dabigatranetexilaat volgens het protocolgedefinieerde doseringsalgoritme leidde tot een blootstelling binnen het bereik dat werd waargenomen bij volwassenen met DVT/PE. Op basis van de gepoolde analyse van farmacokinetische gegevens van onderzoek DIVERSITY en 1160.108 waren de waargenomen geometrisch gemiddelde dalblootstellingen 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml en 99,1 ng/ml bij pediatrie VTE-patiënten van respectievelijk 0 tot < 2 jaar, 2 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar.

Farmacokinetische interacties

Interactieonderzoeken *in vitro* lieten geen enkele remming of inductie zien van de belangrijkste iso-enzymen

van cytochroom P450. Dit is bevestigd in onderzoeken *in vivo* met gezonde vrijwilligers, bij wie geen enkele interactie optrad tussen deze behandeling en de volgende werkzame stoffen: atorvastatine (CYP3A4), digoxine (P-glycoproteïne-transporterinteractie) en diclofenac (CYP2C9).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De effecten die waargenomen zijn in onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

Een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid werd waargenomen in de vorm van een afname in het aantal innestelingen en een toename in verlies van eicellen vóór innesteling bij een plasmaspiegel van 70 mg/kg (5 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten). Bij doses die toxisch voor de moeder waren (5 tot 10 maal de waarde van plasmablootstelling bij patiënten) werd een afname in het foetale lichaamsgewicht en levensvatbaarheid samen met een toename in het aantal foetale afwijkingen waargenomen bij ratten en konijnen. In de pre- en postnatale studie werd een toename in foetale sterfte waargenomen bij doses die toxisch waren voor de moederdieren (een dosis overeenkomend met een plasmablootstelling die 4 maal hoger was dan die waargenomen bij patiënten).

In een toxiciteitsonderzoek dat is uitgevoerd bij jonge Han Wistar-ratten werd mortaliteit in verband gebracht met bloedingen bij vergelijkbare blootstellingen, waarbij bloeding werd waargenomen bij volwassen dieren. Bij zowel volwassen als jonge ratten werd geacht dat mortaliteit verband hield met de overmatige farmacologische activiteit van dabigatran in combinatie met de uitoefening van mechanische krachten tijdens dosering en hanteren.

Gegevens van het toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten duiden niet op een verhoogde gevoeligheid qua toxiciteit noch op een toxiciteit die specifiek is voor jonge dieren.

In levenslange toxicologische studies bij ratten en muizen werd geen bewijs gevonden van een tumorigene potentie van dabigatran bij doses tot maximaal 200 mg/kg.

Dabigatran, de werkzame component van dabigatranetexilaatmesilaat, wordt niet afgebroken in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur
Hydroxypropylcellulose
Talk
Hypromellose

Capsulewand

Indigokarmijn (E132)
Kaliumchloride
Carrageenan
Titaandioxide (E171)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking:
Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking:

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakking met 30, 60 of 180 harde capsules.

OPA-Al-PVC/Al geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik met 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 of 180 x 1 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Februari 2024
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPANJE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient voor elke therapeutische indicatie een voorlichtingspakket te verstrekken dat is gericht aan alle artsen van wie wordt verwacht dat ze Dabigatranetexilaat Leon Farma zullen voorschrijven/gebruiken. Dit voorlichtingspakket is bedoeld om het besef van het potentiële risico op bloedingen tijdens behandeling met Dabigatranetexilaat Leon Farma te vergroten en advies te geven over het omgaan met dat risico.

De vergunninghouder moet voorafgaand aan de verspreiding van het voorlichtingspakket met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsmateriaal alsook een communicatieplan. Het voorlichtingspakket moet voor alle therapeutische indicaties beschikbaar zijn voorafgaand aan de lancering in de lidstaat.

Het voorlichtingspakket voor de arts dient het volgende te bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken

- Richtlijnen voor voorschrijvers
- Patiëntenwaarschuwingskaarten

De richtlijnen voor voorschrijvers dienen de volgende belangrijke veiligheidsinformatie te bevatten:

- Gedetailleerde informatie over populaties met potentieel een hoger bloedingsrisico
- Informatie over geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn of die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt door een verhoogd risico op bloedingen en/of verhoogde blootstelling aan dabigatran
- Contra-indicatie voor patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is
- Doseringstabellen voor de verschillende doseringsvormen (alleen voor pediatrische VTE)
- Aanbevelingen voor het bepalen van de nierfunctie
- Aanbevelingen voor dosisverlaging bij risicopopulaties (alleen voor indicaties voor volwassenen)
- Omgaan met overdoseringssituaties
- Het gebruik van stollingstesten en de interpretatie hiervan
- Dat alle patiënten/verzorgers dienen te worden voorzien van een waarschuwingskaart voor de patiënt en moeten worden voorgelicht over:
 - Klachten of symptomen van bloedingen en wanneer de hulp van een zorgverlener moet worden ingeroepen
 - Het belang van therapietrouw
 - De noodzaak om de waarschuwingskaart voor de patiënt altijd bij zich te hebben
 - De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in te lichten over alle geneesmiddelen die de patiënt momenteel gebruikt
 - De noodzaak om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg erover te informeren dat ze Dabigatranetexilaat Leon Farma gebruiken als ze een operatie of invasieve procedure moeten ondergaan
- Uitleg over hoe Dabigatranetexilaat Leon Farma in te nemen

De vergunninghouder zal ook een patiëntenwaarschuwingskaart verstrekken, waarvan de tekst is opgenomen in bijlage III van het EPAR en in de verpakking met de bijsluiter.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg harde capsules

dabigatranetexilaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 75 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

Elke harde capsule bevat 110 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

Elke harde capsule bevat 150 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

harde capsule

10 harde capsules

30 harde capsules

60 harde capsules

180 harde capsules

10 x 1 harde capsules

30 x 1 harde capsules

60 x 1 harde capsules

100 x 1 harde capsules

180 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De capsule in zijn geheel doorslikken, niet kauwen of openen.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Bevat patiëntenwaarschuwingskaart.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

75 mg harde capsules

EU/1/23/1769/001 10 capsules
EU/1/23/1769/002 10 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/003 30 capsules
EU/1/23/1769/004 30 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/005 60 capsules
EU/1/23/1769/006 60 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)

110 mg harde capsules

EU/1/23/1769/007 10 capsules
EU/1/23/1769/008 10 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/009 30 capsules
EU/1/23/1769/010 30 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/011 60 capsules
EU/1/23/1769/012 60 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/013 100 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/014 180 capsules
EU/1/23/1769/015 180 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)

150 mg harde capsules

EU/1/23/1769/016 10 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/017 30 capsules
EU/1/23/1769/018 30 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/019 60 capsules
EU/1/23/1769/020 60 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)

EU/1/23/1769/021 100 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)
EU/1/23/1769/022 180 capsules
EU/1/23/1769/023 180 x 1 capsules (voor eenmalig gebruik)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg harde capsules

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg harde capsules dabigatranetexilaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Dabigatranetexilaat Leon Farma is dabigatranetexilaat. Dit is een bloedverdunner. Met dit geneesmiddel heeft u minder kans op stolsels in uw bloed. Een stolsel is een propje in uw bloed.

Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij volwassenen:

- U krijgt dit geneesmiddel omdat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen. Dit geneesmiddel voorkomt propjes in uw bloed.

Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij kinderen is bedoeld om:

- propjes in het bloed te behandelen en om te voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw nieren werken niet goed.
- U heeft op dit moment een bloeding.
- U heeft meer kans op het krijgen van erge bloedingen doordat u:
 - een ziekte heeft in een orgaan, bijvoorbeeld een maagzweer of een beschadiging of bloeding in uw hersenen
 - kortgeleden een operatie heeft gehad aan uw hersenen of ogen.
- U krijgt makkelijk een bloeding. Het is niet altijd bekend waardoor u dit makkelijk krijgt. Dit kan bijvoorbeeld aangeboren zijn. Ook kan het komen door andere geneesmiddelen die u gebruikt.
- U gebruikt een andere bloedverdunner (bijvoorbeeld warfarine, rivaroxaban, apixaban of heparine). Toch mag u Pradaxa in sommige gevallen wél gebruiken. Namelijk als:
 - u stopt met die andere bloedverdunner en dan Pradaxa gaat slikken.
 - u een katheter in de huid heeft. Dit is een ‘slangetje’ in een groter bloedvat (een ader of een slagader).

- En u krijgt een bloedverdunner (heparine) om dit slangetje open te houden.
- uw hartslag wordt hersteld naar het normale ritme. Dit wordt gedaan met behulp van een behandeling die ‘katheterablatie bij atriumfibrilleren’ wordt genoemd.
- Uw lever werkt minder goed. Of u heeft een ziekte aan uw lever waar u misschien dood aan kunt gaan.
- U slikt geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (ketoconazol of itraconazol).
- U slikt een geneesmiddel dat u krijgt na een transplantatie. Het voorkomt dat het orgaan door uw lichaam wordt afgestoten. U slikt dan ciclosporine.
- U slikt een geneesmiddel tegen hartritmestoornissen (dronedaron).
- U slikt een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- U heeft een kunsthartklep en u moet daarom altijd bloedverduunners gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Praat ook met uw arts als u dit middel al gebruikt en u klachten krijgt. Of als u geopereerd moet worden.

Vertel het uw arts als u nu een ziekte heeft of vroeger ziektes heeft gehad. Zeker als u:

- een grotere kans op bloedingen heeft, omdat:
 - u kortgeleden een bloeding heeft gehad
 - er in de afgelopen maand een klein stukje weefsel bij u is weggehaald (biopt)
 - u ernstig gewond bent geweest. Bijvoorbeeld een botbreuk, een hoofdwond of een verwonding waaraan u geopereerd moest worden
 - uw slokdarm of uw maag ontstoken is
 - uw maagzuur in de slokdarm komt
 - u geneesmiddelen krijgt die de kans op bloedingen groter maken. Zie hieronder ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’
 - u geneesmiddelen gebruikt bij ontstekingen. Voorbeelden hiervan zijn diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - u een ontsteking van uw hart heeft (bacteriële endocarditis)
 - uw nieren minder werken. Of u heeft last van uitdroging. U kunt last hebben van: dorst en kleine beetjes donkere/schuimende plas
 - u ouder bent dan 75 jaar
 - u een volwassene patiënt bent en 50 kg weegt of minder.
 - alleen als het gebruikt wordt door kinderen: als het kind een infectie rond of in de hersenen heeft.
- een hartaanval heeft gehad. Of u heeft een ziekte waardoor u een grotere kans op een hartaanval heeft.
- een ziekte aan uw lever heeft. Door deze ziekte zijn er veranderingen in de uitslag van bloedonderzoeken. Het gebruik van dit middel wordt dan niet aanbevolen.

Wees extra voorzichtig met Dabigatranetexilaat Leon Farma

- Als u geopereerd moet worden:
In dat geval stopt u tijdelijk met het innemen van dit middel, omdat u tijdens de operatie een grotere kans heeft op bloedingen. Snel na de operatie start u weer met het innemen van dit middel. Uw arts vertelt de tijden wanneer u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.
- Als u bij een operatie een ruggenprik krijgt, tegen de pijn of als verdoving:
 - Uw arts vertelt dan de tijden waarop u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.
 - Vertel het direct aan uw arts als de verdoving is uitgewerkt en u heeft:
 - geen of minder gevoel in uw benen
 - problemen met uw darmen of blaas.
 U heeft dan dringend medische hulp nodig.

- Zoek direct medische hulp als u valt of u zich verwondt. Vooral als u uw hoofd stoot. Het kan zijn dat u onderzocht moet worden door een arts, omdat u mogelijk een grotere kans heeft op bloedingen.
- Als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidensyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt). Vertel dit aan uw behandelend arts, die zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dabigatranetexilaat Leon Farma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. **Vertel het zeker aan uw arts als u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, vóór u Dabigatranetexilaat Leon Farma gaat gebruiken:**

- Geneesmiddelen tegen de vorming van bloedpropjes (bijvoorbeeld warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylzuur).
- Geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol), behalve als u ze op uw huid smeert.
- Geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen (bijvoorbeeld amiodaron, dronedaron, kinidine, verapamil). U heeft mogelijk minder nodig van Dabigatranetexilaat Leon Farma als u geneesmiddelen met amiodaron, kinidine of verapamil gebruikt. Dit is afhankelijk van de ziekte waarvoor u het krijgt voorgeschreven. Zie ook 'Hoe gebruikt u dit middel?'.
- Geneesmiddelen om orgaanafstoting te voorkomen na een transplantatie (bijvoorbeeld tacrolimus, ciclosporine).
- Een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- Geneesmiddelen bij ontstekingen en pijn. Bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, ibuprofen en diclofenac.
- Een kruidenmiddel tegen depressie (sint-janskruid).
- Geneesmiddelen tegen depressie.
- De antibiotica rifampicine en claritromycine.
- Geneesmiddelen tegen aids (bijvoorbeeld ritonavir).
- Sommige geneesmiddelen tegen epilepsie (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne).

Zwangerschap en borstvoeding

Niet gebruiken als u zwanger bent. Het is niet zeker of dit geneesmiddel veilig is voor zwangere vrouwen. Alléén als uw arts het adviseert mag u dit geneesmiddel gebruiken als u zwanger bent. Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan kunt u er beter voor zorgen dat u niet zwanger wordt zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Geef geen borstvoeding als u Dabigatranetexilaat Leon Farma gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid of het bedienen van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt door volwassenen en kinderen van 8 jaar of ouder die de capsules heel kunnen doorslikken. Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosismvormen voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld granulaat dat kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind zacht voedsel kan doorslikken.
- Andere farmaceutische vormen, zoals poeder en oplosmiddel voor drank, mogen alleen worden gebruikt

bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hieronder is per ziekte aangegeven hoe u dit middel moet gebruiken. Gebruik dit geneesmiddel zoals aangegeven staat onder de reden dat u dit middel gebruikt.

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Op de dag van de operatie start u altijd met het innemen van 1 capsule. Binnen 1 tot 4 uur na de operatie neemt u de capsule in. Daarna wordt het volgende aanbevolen:

De aanbevolen dosering is:

1 keer per dag 2 capsules van 110 mg. Dat is in totaal **220 mg**.

Uitzonderingen:

U neemt minder van dit middel in als:

- uw **nieren** voor minder dan de helft werken, **óf**
- u **75 jaar of ouder** bent, **óf**
- u geneesmiddelen met **amiodaron, kinidine of verapamil** gebruikt.

U neemt dan 1 keer per dag 2 capsules van 75 mg in. Dit is in totaal **150 mg**.

U neemt ook minder van dit middel in als:

- **u geneesmiddelen met verapamil gebruikt, én**
- **uw nieren** voor minder dan de helft werken.

U heeft dan een grotere kans op bloedingen.

U neemt dan 1 keer per dag 1 capsule van 75 mg in.

Is er een bloeding ontstaan in de heup of de knie tijdens de operatie op die plek? Neem dit geneesmiddel dan niet in op de dag van de operatie. U neemt dan op de dag ná de operatie 2 capsules 1 keer per dag in.

Nadat u een nieuwe knie heeft gekregen

U neemt binnen 1 tot 4 uur na de operatie 1 capsule Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Hierna neemt u 1 keer per dag 2 capsules in. U slikt de capsules 10 dagen achter elkaar.

Nadat u een nieuwe heup heeft gekregen

U neemt binnen 1 tot 4 uur na de operatie 1 capsule Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Hierna neemt u 1 keer per dag 2 capsules in. U slikt de capsules 28 tot 35 dagen achter elkaar.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Neem 2 keer per dag Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Eén dosis in de ochtend en één dosis in de avond, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. De tijd tussen de innames moet zo dicht mogelijk bij 12 uren liggen.

Hoeveel u moet innemen, wordt bepaald door gewicht en leeftijd. Uw arts zegt hoeveel er wordt ingenomen. Uw arts kan deze hoeveelheid aanpassen tijdens de behandeling. Blijf alle andere geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts u vertelt dat u ermee moet stoppen.

Hieronder ziet u tabel 1. In de tabel is aangegeven hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in milligram (mg) per keer wordt ingenomen. Daarnaast staat hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in totaal per dag moet worden ingenomen. De hoeveelheid wordt bepaald door het gewicht in kilogram (kg) en de leeftijd in

jaren van de patiënt.

Tabel 1: Doseringstabel voor Dabigatranetexilaat Leon Farma-capsules

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer in mg	Totale hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per dag in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot minder dan 13 kg	8 tot jonger dan 9 jaar	75	150
13 tot minder dan 16 kg	8 tot jonger dan 11 jaar	110	220
16 tot minder dan 21 kg	8 tot jonger dan 14 jaar	110	220
21 tot minder dan 26 kg	8 tot jonger dan 16 jaar	150	300
26 tot minder dan 31 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	150	300
31 tot minder dan 41 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	185	370
41 tot minder dan 51 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	220	440
51 tot minder dan 61 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	260	520
61 tot minder dan 71 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
71 tot minder dan 81 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
81 kg of meer	10 tot jonger dan 18 jaar	300	600

Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer waarvoor meer dan 1 capsule nodig is:

- 300 mg: 2 capsules van 150 mg of
4 capsules van 75 mg
- 260 mg: 1 capsule van 110 mg plus 1 capsule van 150 mg of
1 capsule van 110 mg plus 2 capsules van 75 mg
- 220 mg: 2 capsules van 110 mg
- 185 mg: 1 capsule van 75 mg plus 1 capsule van 110 mg
- 150 mg: 1 capsule van 150 mg of
2 capsules van 75 mg

Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel kan bij het eten worden ingenomen, maar dat hoeft niet. Slik de capsule heel door met een glas water. Maak de capsule niet open en kauw er niet op. U mag de bolletjes niet uit de capsule halen. Hierdoor wordt de kans op bloedingen namelijk groter.

Veranderen van het gebruik van de bloedverdunner

U mag niet zelf beslissen om meer of minder capsules in te nemen. Gebruik geneesmiddelen altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts als u te veel capsules van dit middel heeft ingenomen. U heeft dan een grotere kans op bloedingen. Uw arts weet hoe u dan behandeld moet worden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Neem op de volgende dag weer uw capsules Dabigatranetexilaat Leon Farma in. U hoeft geen extra capsules te nemen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Duurt het nog langer dan 6 uur voordat u uw volgende capsule moet innemen? Neem dan direct de capsule in. Duurt het korter dan 6 uur voordat u uw geneesmiddel weer moet innemen? Sla dan de vergeten capsule over. Neem een capsule in op het volgende vaste tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem dit geneesmiddel altijd in zoals uw arts u dat heeft verteld. Stop niet zomaar met het innemen van dit geneesmiddel. Wilt u stoppen met dit geneesmiddel? Vraag dat dan eerst aan uw arts. Als u te vroeg stopt met dit geneesmiddel kan er een bloedprop ontstaan.

Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn, een ongemakkelijk gevoel in de bovenbuik en oprispingen, nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen. Een oprisping is het omhoog komen van maagzuur. Dat kan een brandend gevoel geven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Dit geneesmiddel heeft invloed op de bloedstolling, want het is een bloedverdunner. De meeste bijwerkingen hebben daarom te maken met klachten als blauwe plekken of bloedingen. Er kunnen zware of ernstige bloedingen optreden. Dat zijn de meest ernstige bijwerkingen. Door deze bijwerkingen kunt u invalide worden. Ze kunnen ook levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben. Deze bloedingen zijn soms niet duidelijk te zien.

Neem direct contact op met uw arts:

- als u een bloeding heeft die niet vanzelf stopt, of als u klachten heeft van een ernstige bloeding zoals:
 - o uitzonderlijke zwakte
 - o moe voelen
 - o minder kleur in uw gezicht
 - o duizelig zijn, hoofdpijn
 - o onverklaarde zwelling.Uw arts kan besluiten om u vaker te controleren of om uw behandeling te wijzigen.
- als u een ernstige allergische reactie heeft, waardoor u moeite met ademen krijgt of duizelig wordt.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder genoemd. Ze staan op volgorde van hoe vaak ze voorkomen.

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm

- uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
- uit aambeien
- uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
- onder de huid
- in een gewricht
- na een verwonding of een operatie
- blauwe plekken (hematomen) na een operatie
- bloed in uw ontlasting, aangetoond via een laboratoriumonderzoek
- minder rode bloedcellen in het bloed
- minder bloedcellen
- allergische reactie
- overgeven
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- misselijkheid
- wondvocht (vocht dat uit een operatiewond lekt)
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- bloeding
- een bloeding
 - in de hersenen
 - uit een operatiewond
 - op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- bloederige afscheiding op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- minder bloedplaatjes in het bloed
- minder rode bloedcellen in het bloed na een operatie
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- pijn in de maag of buik
- spijsverteringsklachten
- problemen met slikken
- vocht dat uit een wond lekt
- vocht dat uit een wond lekt na een operatie.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- haarverlies

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- minder rode bloedcellen in het bloed
- minder bloedplaatjes in het bloed

- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- blauwe plekken (hematomen)
- bloedneus
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- overgeven
- misselijkheid
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- spijsverteringsklachten
- haarverlies
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- minder witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- een bloeding die zich kan voordoen:
 - o in de maag of darm
 - o in de hersenen
 - o uit de endeldarm (dit is het laatste stuk van de dikke darm)
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in de plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o onder de huid
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- minder bloedcellen
- jeuk
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- pijn in de maag of buik
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- allergische reactie
- problemen met slikken
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- moeite met ademen of piepende ademhaling
- bloeding
- een bloeding die zich kan voordoen
 - o in een gewricht
 - o na een verwonding
 - o uit een operatiewond
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- een bloeding die zich kan voordoen uit aambeien
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dabigatranetexilaat. Elke harde capsule bevat 75 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn tartaarzuur, hydroxypropylcellulose, talk en hypromellose.
- De stoffen in de capsulewand zijn kaliumchloride, carrageenan, titaandioxide (E171) en hypromellose.

Hoe ziet Dabigatranetexilaat Leon Farma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg zijn capsules (ongeveer 18 mm) met een witte, ondoorzichtige dop en een witte, ondoorzichtige romp, gevuld met lichtgele tot geelachtige pellets.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30 of 60 harde capsules in aluminium-aluminium blisterverpakkingen.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1 of 60 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

SPANJE

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Malta

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

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

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

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in Februari 2024

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg harde capsules dabigatranetexilaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Dabigatranetexilaat Leon Farma is dabigatranetexilaat. Dit is een bloedverdunner. Met dit geneesmiddel heeft u minder kans op stolsels in uw bloed. Een stolsel is een propje in uw bloed. Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij volwassenen is bedoeld om:

- te voorkomen dat propjes ontstaan in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen.
- te voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis én nog minimaal één andere oorzaak, maar géén afwijking aan een hartklep.
- bloedpropjes te behandelen in de bloedvaten van uw benen en longen. Maar ook om te voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in de bloedvaten van uw benen en longen.

Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij kinderen is bedoeld om:

- propjes in het bloed te behandelen en om te voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw nieren werken niet goed.
- U heeft op dit moment een bloeding.
- U heeft meer kans op het krijgen van erge bloedingen doordat u:
 - een ziekte heeft in een orgaan, bijvoorbeeld een maagzweer of een beschadiging of bloeding in uw hersenen
 - kortgeleden een operatie heeft gehad aan uw hersenen of ogen.
- U krijgt makkelijk een bloeding. Het is niet altijd bekend waardoor u dit makkelijk krijgt. Dit kan

- bijvoorbeeld aangeboren zijn. Ook kan het komen door andere geneesmiddelen die u gebruikt.
- U gebruikt een andere bloedverdunner (bijvoorbeeld warfarine, rivaroxaban, apixaban of heparine). Toch mag u Dabigatranetexilaat Leon Farma in sommige gevallen wél gebruiken. Namelijk als:
 - u stopt met die andere bloedverdunner en dan Dabigatranetexilaat Leon Farma gaat slikken.
 - u een katheter in de huid heeft. Dit is een ‘slangetje’ in een groter bloedvat (een ader of een slagader). En u krijgt een bloedverdunner (heparine) om dit slangetje open te houden.
 - uw hartslag wordt hersteld naar het normale ritme. Dit wordt gedaan met behulp van een behandeling die ‘katheterablatie bij atriumfibrilleren’ wordt genoemd.
- Uw lever werkt minder goed. Of u heeft een ziekte aan uw lever waar u misschien dood aan kunt gaan.
- U slikt geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (ketoconazol of itraconazol).
- U slikt een geneesmiddel dat u krijgt na een transplantatie. Het voorkomt dat het orgaan door uw lichaam wordt afgestoten. U slikt dan ciclosporine.
- U slikt een geneesmiddel tegen hartritmestoornissen (dronedaron).
- U slikt een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- U heeft een kunsthartklep en u moet daarom altijd bloedverduunners gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Praat ook met uw arts als u dit middel al gebruikt en u klachten krijgt. Of als u geopereerd moet worden.

Vertel het uw arts als u nu een ziekte heeft of vroeger ziektes heeft gehad. Zeker als u:

- een grotere kans op bloedingen heeft, omdat:
 - u kortgeleden een bloeding heeft gehad
 - er in de afgelopen maand een klein stukje weefsel bij u is weggehaald (biopt)
 - u ernstig gewond bent geweest. Bijvoorbeeld een botbreuk, een hoofdwond of een verwonding waaraan u geopereerd moest worden
 - uw slokdarm of uw maag ontstoken is
 - uw maagzuur in de slokdarm komt
 - u geneesmiddelen krijgt die de kans op bloedingen groter maken. Zie hieronder ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’
 - u geneesmiddelen gebruikt bij ontstekingen. Voorbeelden hiervan zijn diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - u een ontsteking van uw hart heeft (bacteriële endocarditis)
 - uw nieren minder werken. Of u heeft last van uitdroging. U kunt last hebben van: dorst en kleine beetjes donkere/schuimende plas
 - u ouder bent dan 75 jaar
 - u een volwassen patiënt bent en 50 kg weegt of minder.
 - alleen als het gebruikt wordt door kinderen: als het kind een infectie rond of in de hersenen heeft.
- een hartaanval heeft gehad. Of u heeft een ziekte waardoor u een grotere kans op een hartaanval heeft.
- een ziekte aan uw lever heeft. Door deze ziekte zijn er veranderingen in de uitslag van bloedonderzoeken. Het gebruik van dit middel wordt dan niet aanbevolen.

Wees extra voorzichtig met Dabigatranetexilaat Leon Farma

- Als u geopereerd moet worden:
In dat geval stopt u tijdelijk met het innemen van dit middel, omdat u tijdens de operatie een grotere kans heeft op bloedingen. Snel na de operatie start u weer met het innemen van dit middel. Uw arts vertelt de tijden wanneer u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.
- Als u bij een operatie een ruggenprik krijgt, tegen de pijn of als verdoving:
 - Uw arts vertelt dan de tijden waarop u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.

- Vertel het direct aan uw arts als de verdoving is uitgewerkt en u heeft:
 - geen of minder gevoel in uw benen
 - problemen met uw darmen of blaas.
 U heeft dan dringend medische hulp nodig.
- Zoek direct medische hulp als u valt of u zich verwondt. Vooral als u uw hoofd stoot. Het kan zijn dat u onderzocht moet worden door een arts, omdat u mogelijk een grotere kans heeft op bloedingen.
- Als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidensyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt). Vertel dit aan uw behandelend arts, die zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dabigatranetexilaat Leon Farma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. **Vertel het zeker aan uw arts als u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, vóór u Dabigatranetexilaat Leon Farma gaat gebruiken:**

- Geneesmiddelen tegen de vorming van bloedpropjes (bijvoorbeeld warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylzuur).
- Geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol), behalve als u ze op uw huid smeert.
- Geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen (bijvoorbeeld amiodaron, dronedaron, kinidine, verapamil). U heeft mogelijk minder nodig van Dabigatranetexilaat Leon Farma als u geneesmiddelen met amiodaron, kinidine of verapamil gebruikt. Dit is afhankelijk van de ziekte waarvoor u het krijgt voorgeschreven. Zie rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’.
- Geneesmiddelen om orgaanafstoting te voorkomen na een transplantatie (bijvoorbeeld tacrolimus, ciclosporine).
- Een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- Geneesmiddelen bij ontstekingen en pijn. Bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, ibuprofen en diclofenac.
- Een kruidenmiddel tegen depressie (sint-janskruid).
- Geneesmiddelen tegen depressie.
- De antibiotica rifampicine en claritromycine.
- Geneesmiddelen tegen aids (bijvoorbeeld ritonavir).
- Sommige geneesmiddelen tegen epilepsie (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne).

Zwangerschap en borstvoeding

Niet gebruiken als u zwanger bent. Het is niet zeker of dit geneesmiddel veilig is voor zwangere vrouwen. Alléén als uw arts het adviseert mag u dit geneesmiddel gebruiken als u zwanger bent. Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan kunt u er beter voor zorgen dat u niet zwanger wordt zolang u dit geneesmiddel gebruikt. Geef geen borstvoeding als u Dabigatranetexilaat Leon Farma gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid of het bedienen van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt door volwassenen en kinderen van 8 jaar of ouder die de capsules heel kunnen doorslikken. Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosisvormen voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld

granulaat dat kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind zacht voedsel kan doorslikken.

- Andere farmaceutische vormen, zoals poeder en oplosmiddel voor drank mogen alleen worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hieronder is per ziekte aangegeven hoe u dit middel moet gebruiken. Gebruik dit geneesmiddel zoals aangegeven staat onder de reden dat u dit middel gebruikt.

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Op de dag van de operatie start u altijd met het innemen van 1 capsule. Binnen 1 tot 4 uur na de operatie neemt u de capsule in. Daarna wordt het volgende aanbevolen:

Neem **1 keer per dag** 2 capsules van 110 mg. Dat is in totaal **220 mg**.

Uitzonderingen:

U neemt minder van dit middel in als:

- uw **nieren** voor minder dan de helft werken, **óf**
- u **75 jaar of ouder** bent, **óf**
- u geneesmiddelen met **amiodaron, kinidine of verapamil** gebruikt.

U neemt dan 1 keer per dag 2 capsules van 75 mg in. Dat is in totaal **150 mg**.

U neemt ook minder van dit middel in als:

- **u geneesmiddelen met verapamil gebruikt, én**
- **uw nieren** voor minder dan de helft werken.

U heeft dan een grotere kans op bloedingen.

U neemt dan 1 keer per dag 1 capsule van **75 mg** in.

Is er een bloeding ontstaan in de heup of de knie tijdens de operatie op die plek? Neem dit geneesmiddel dan niet in op de dag van de operatie. U neemt dan op de dag ná de operatie 2 capsules 1 keer per dag in.

Nadat u een nieuwe knie heeft gekregen

U neemt binnen 1 tot 4 uur na de operatie 1 capsule Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Hierna neemt u 1 keer per dag 2 capsules in. U slikt de capsules 10 dagen achter elkaar.

Nadat u een nieuwe heup heeft gekregen

U neemt binnen 1 tot 4 uur na de operatie 1 capsule Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Hierna neemt u 1 keer per dag 2 capsules in. U slikt de capsules 28 tot 35 dagen achter elkaar.

Voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis en Behandeling van bloedpropjes in de bloedvaten van uw benen of longen. Maar ook voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in uw benen of longen

Neem **2 keer per dag 1 capsule van 150 mg**. Dat is in totaal 300 mg.

Uitzonderingen:

U neemt minder van dit middel in als:

- u **80 jaar of ouder** bent, **óf**

- u geneesmiddelen met verapamil gebruikt, u heeft een grotere kans op een bloeding, óf
- u misschien een grotere kans op bloedingen heeft

U neemt dan **2 keer per dag 1 capsule van 110 mg** in. Dat is in totaal 220 mg.

U neemt dit middel niet in als:

er een stent in uw bloedvat is geplaatst (dotterbehandeling). Een stent is een hol buisje dat in uw bloedvat wordt geplaatst om het bloedvat open te houden. Hierna moet uw lichaam weer wennen. U mag dit middel pas weer gebruiken als uw arts u dat heeft verteld. Neem het geneesmiddel in zoals uw arts u dat heeft verteld.

U kunt dit middel blijven gebruiken als:

u een behandeling krijgt om uw hartritme weer normaal te maken. Bij zo'n behandeling krijgt u een elektrische schok (cardioversie). Neem het geneesmiddel in zoals uw arts u dat heeft verteld.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Neem 2 keer per dag Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Eén dosis in de ochtend en één dosis in de avond, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. De tijd tussen de innames moet zo dicht mogelijk bij 12 uren liggen.

Hoeveel u moet innemen, wordt bepaald door gewicht en leeftijd. Uw arts zegt hoeveel er wordt ingenomen. Uw arts kan deze hoeveelheid aanpassen tijdens de behandeling. Blijf alle andere geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts u vertelt dat u ermee moet stoppen.

Hieronder ziet u tabel 1. In de tabel is aangegeven hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in milligram (mg) per keer wordt ingenomen. Daarnaast staat hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in totaal per dag moet worden ingenomen. De hoeveelheid wordt bepaald door het gewicht in kilogram (kg) en de leeftijd in jaren van de patiënt.

Tabel 1: Doseringstabel voor Dabigatranetexilaat Leon Farma-capsules

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer in mg	Totale hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per dag in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		
11 tot minder dan 13 kg	8 tot jonger dan 9 jaar	75	150
13 tot minder dan 16 kg	8 tot jonger dan 11 jaar	110	220
16 tot minder dan 21 kg	8 tot jonger dan 14 jaar	110	220
21 tot minder dan 26 kg	8 tot jonger dan 16 jaar	150	300
26 tot minder dan 31 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	150	300
31 tot minder dan 41 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	185	370
41 tot minder dan 51 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	220	440
51 tot minder dan 61 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	260	520
61 tot minder dan 71 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
71 tot minder dan 81 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
81 kg of meer	10 tot jonger dan 18 jaar	300	600

Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer waarvoor meer dan 1 capsule nodig is:

- 300 mg: 2 capsules van 150 mg of
4 capsules van 75 mg
- 260 mg: 1 capsule van 110 mg plus 1 capsule van 150 mg of
1 capsule van 110 mg plus 2 capsules van 75 mg
- 220 mg: 2 capsules van 110 mg
- 185 mg: 1 capsule van 75 mg plus 1 capsule van 110 mg
- 150 mg: 1 capsule van 150 mg of

2 capsules van 75 mg

Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel kan bij het eten worden ingenomen, maar dat hoeft niet. Slik de capsule heel door met een glas water. Maak de capsule niet open en kauw er niet op. U mag de bolletjes niet uit de capsule halen. Hierdoor wordt de kans op bloedingen namelijk groter.

Veranderen van het gebruik van de bloedverdunner

U mag niet zelf beslissen om meer of minder capsules in te nemen. Gebruik geneesmiddelen altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts als u te veel capsules van dit middel heeft ingenomen. U heeft dan een grotere kans op bloedingen. Uw arts weet hoe u dan behandeld moet worden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Neem op de volgende dag weer uw capsules Dabigatranetexilaat Leon Farma in. U hoeft geen extra capsules te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Gebruik bij volwassenen: Voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis en Behandelen van bloedpropjes in een bloedvat in uw benen of longen. Maar ook voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in uw benen of longen

Gebruik bij kinderen: Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed

Duurt het nog langer dan 6 uur voordat u uw volgende capsule moet innemen? Neem dan direct de capsule in. Duurt het korter dan 6 uur voordat u uw medicijn weer moet innemen? Sla dan de vergeten capsule over. Neem een capsule in op het volgende vaste tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem dit geneesmiddel altijd in zoals uw arts u dat heeft verteld. Stop niet zomaar met het innemen van dit geneesmiddel. Wilt u stoppen met dit geneesmiddel? Vraag dat dan eerst aan uw arts. Als u te vroeg stopt met dit geneesmiddel kan er een bloedprop ontstaan.

Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn, een ongemakkelijk gevoel in de bovenbuik en oprispingen, nadat u dit medicijn heeft ingenomen. Een oprisping is het omhoog komen van maagzuur. Dat kan een brandend gevoel geven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Dit geneesmiddel heeft invloed op de bloedstolling, want het is een bloedverdunner. De meeste bijwerkingen hebben daarom te maken met klachten als blauwe plekken of bloedingen. Er kunnen zware of ernstige bloedingen optreden. Dat zijn de meest ernstige bijwerkingen. Door deze bijwerkingen kunt u invalide worden. Ze kunnen

ook levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben. Deze bloedingen zijn soms niet duidelijk te zien.

Neem direct contact op met uw arts:

- als u een bloeding heeft die niet vanzelf stopt, of als u klachten heeft van een ernstige bloeding zoals:
 - o uitzonderlijke zwakte
 - o moe voelen
 - o minder kleur in uw gezicht
 - o duizelig zijn, hoofdpijn
 - o onverklaarde zwelling.
- Uw arts kan besluiten om u vaker te controleren of om uw behandeling te wijzigen.
- als u een ernstige allergische reactie heeft, waardoor u moeite met ademen krijgt of duizelig wordt.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder genoemd. Ze staan op volgorde van hoe vaak ze voorkomen.

Voorkomen van propjes in uw bloed nadat u een nieuwe knie of heup heeft gekregen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o uit aambeien
 - o uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
 - o onder de huid
 - o in een gewricht
 - o na een verwonding of een operatie
- blauwe plekken (hematomen) na een operatie
- bloed in uw ontlasting, aangetoond via een laboratoriumonderzoek
- minder rode bloedcellen in het bloed
- minder bloedcellen
- allergische reactie
- overgeven
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- misselijkheid
- wondvocht (vocht dat uit een operatiewond lekt)
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- bloeding
- een bloeding
 - o in de hersenen
 - o uit een operatiewond
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- bloederige afscheiding op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- minder bloedplaatjes in het bloed
- minder rode bloedcellen in het bloed na een operatie

- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- pijn in de maag of buik
- spijsverteringsklachten
- problemen met slikken
- vocht dat uit een wond lekt
- vocht dat uit een wond lekt na een operatie.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- haarverlies.

Voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o onder de huid
- minder rode bloedcellen in het bloed
- pijn in de maag of buik
- spijsverteringsklachten
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- misselijkheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding
- een bloeding
 - o uit aambeien
 - o uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
 - o in de hersenen
- blauwe plekken (hematomen)
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- minder bloedplaatjes in het bloed
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- overgeven
- problemen met slikken
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag

vertellen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- een bloeding
 - o in een gewricht
 - o uit een operatiewond
 - o uit een verwonding
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- ernstige allergische reactie, waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig bent
- ernstige allergische reactie, waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- minder bloedcellen
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- haarverlies.

In een klinisch onderzoek werd met dit geneesmiddel een hoger aantal hartaanvallen waargenomen dan bij gebruik van andere geneesmiddelen om bloedpropjes te voorkomen (coumarinederivaten). Het totale aantal was laag.

Behandelen van bloedpropjes in een bloedvat in uw benen of longen. Maar ook voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in uw benen of longen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm
 - o uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o onder de huid
- spijsverteringsklachten.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding
- bloeding in een gewricht of door een verwonding
- bloeding uit aambeien
- minder rode bloedcellen in het bloed
- blauwe plekken (hematomen)
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- misselijkheid
- overgeven
- pijn in de maag of buik
- vaak dunne of vloeibare ontlasting

- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit een operatiewond
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
 - o in de hersenen
- minder bloedplaatjes in het bloed
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- problemen met slikken.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- minder bloedcellen
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen
- haarverlies.

In het onderzoeksprogramma werd bij gebruik van dit geneesmiddel een hoger aantal hartaanvallen waargenomen dan bij gebruik van andere geneesmiddelen om bloedpropjes te voorkomen (coumarinederivaten). Het totale aantal was laag. Er was geen verschil in het aantal hartaanvallen bij patiënten behandeld met dabigatran (de werkzame stof van Dabigatranetexilaat Leon Farma) tegenover patiënten die behandeld werden met placebo.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- minder rode bloedcellen in het bloed
- minder bloedplaatjes in het bloed
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- blauwe plekken (hematomen)
- bloedneus
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- overgeven
- misselijkheid
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- spijsverteringsklachten
- haarverlies
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- minder witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- een bloeding
 - o in de maag of darm
 - o in de hersenen
 - o uit de endeldarm (dit is het laatste stuk van de dikke darm)
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in de plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)

- onder de huid
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- minder bloedcellen
- jeuk
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- pijn in de maag of buik
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- allergische reactie
- problemen met slikken
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- moeite met ademen of piepende ademhaling
- bloeding
- een bloeding:
 - in een gewricht
 - na een verwonding
 - uit een operatiewond
 - op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- een bloeding die zich kan voordoen uit aambeien
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dabigatranetexilaat. Elke harde capsule bevat 110 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn tartaarzuur, hydroxypropylcellulose, talk en hypromellose.
- De stoffen in de capsulewand zijn indigokarmijn (E132), kaliumchloride, carrageenan, titaandioxide (E171) en hypromellose.

Hoe ziet Dabigatranetexilaat Leon Farma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg zijn capsules (ongeveer 19 mm) met een lichtblauwe, ondoorzichtige dop en een lichtblauwe, ondoorzichtige romp, gevuld met gebroken witte tot geelachtige pellets.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 10, 30, 60 of 180 harde capsules in aluminium-aluminium blisterverpakkingen.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 of 180 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

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

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in ~~Februari 2024~~

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg harde capsules dabigatranetexilaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dabigatranetexilaat Leon Farma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Dabigatranetexilaat Leon Farma is dabigatranetexilaat. Dit is een bloedverdunner. Met dit geneesmiddel heeft u minder kans op stolsels in uw bloed. Een stolsel is een propje in uw bloed.

Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij volwassenen is bedoeld om:

- te voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis én nog minimaal één andere oorzaak, maar géén afwijking aan een hartklep.
- bloedpropjes te behandelen in de bloedvaten van uw benen en longen. Maar ook om te voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in de bloedvaten van uw benen en longen.

Gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma bij kinderen is bedoeld om:

- propjes in het bloed te behandelen en om te voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw nieren werken niet goed.
- U heeft op dit moment een bloeding.
- U heeft meer kans op het krijgen van erge bloedingen doordat u:
 - een ziekte heeft in een orgaan, bijvoorbeeld een maagzweer of een beschadiging of bloeding in uw hersenen
 - kortgeleden een operatie heeft gehad aan uw hersenen of ogen.
- U krijgt makkelijk een bloeding. Het is niet altijd bekend waardoor u dit makkelijk krijgt. Dit kan bijvoorbeeld aangeboren zijn. Ook kan het komen door andere geneesmiddelen die u gebruikt.
- U gebruikt een andere bloedverdunner (bijvoorbeeld warfarine, rivaroxaban, apixaban of heparine). Toch

mag u Dabigatranetexilaat Leon Farma in sommige gevallen wél gebruiken. Namelijk als:

- u stopt met die andere bloedverdunner en dan Dabigatranetexilaat Leon Farma gaat slikken.
- u een katheter in de huid heeft. Dit is een ‘slangetje’ in een groter bloedvat (een ader of een slagader). En u krijgt een bloedverdunner (heparine) om dit slangetje open te houden.
- uw hartslag wordt hersteld naar het normale ritme. Dit wordt gedaan met behulp van een behandeling die ‘katheterablatie bij atriumfibrilleren’ wordt genoemd.
- Uw lever werkt minder goed. Of u heeft een ziekte aan uw lever waar u misschien dood aan kunt gaan.
- U slikt geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (ketoconazol of itraconazol).
- U slikt een geneesmiddel dat u krijgt na een transplantatie. Het voorkomt dat het orgaan door uw lichaam wordt afgestoten. U slikt dan ciclosporine.
- U slikt een geneesmiddel tegen hartritmestoornissen (dronedaron).
- U slikt een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- U heeft een kunsthartklep en u moet daarom altijd bloedverdunders gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt. Praat ook met uw arts als u dit middel al gebruikt en u klachten krijgt. Of als u geopereerd moet worden.

Vertel het uw arts als u nu een ziekte heeft of vroeger ziektes heeft gehad. Zeker als u:

- een grotere kans op bloedingen heeft, omdat:
 - u kortgeleden een bloeding heeft gehad
 - er in de afgelopen maand een klein stukje weefsel bij u is weggehaald (biopt)
 - u ernstig gewond bent geweest. Bijvoorbeeld een botbreuk, een hoofdwond of een verwonding waaraan u geopereerd moest worden
 - uw slokdarm of uw maag ontstoken is
 - uw maagzuur in de slokdarm komt
 - u geneesmiddelen krijgt die de kans op bloedingen groter maken. Zie hieronder ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’
 - u geneesmiddelen gebruikt bij ontstekingen. Voorbeelden hiervan zijn diclofenac, ibuprofen, piroxicam
 - u een ontsteking van uw hart heeft (bacteriële endocarditis)
 - uw nieren minder werken. Of u heeft last van uitdroging. U kunt last hebben van: dorst en kleine beetjes donkere/schuimende plas
 - u ouder bent dan 75 jaar
 - u een volwassen patiënt bent en 50 kg weegt of minder.
 - alleen als het gebruikt wordt door kinderen: als het kind een infectie rond of in de hersenen heeft.
- een hartaanval heeft gehad. Of u heeft een ziekte waardoor u een grotere kans op een hartaanval heeft.
- een ziekte aan uw lever heeft. Door deze ziekte zijn er veranderingen in de uitslag van bloedonderzoeken. Het gebruik van dit middel wordt dan niet aanbevolen.

Wees extra voorzichtig met Dabigatranetexilaat Leon Farma

- Als u geopereerd moet worden:

In dat geval stopt u tijdelijk met het innemen van dit middel, omdat u tijdens de operatie een grotere kans heeft op bloedingen. Snel na de operatie start u weer met het innemen van dit middel. Uw arts vertelt de tijden wanneer u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.
- Als u bij een operatie een ruggenprik krijgt, tegen de pijn of als verdoving:
 - Uw arts vertelt dan de tijden waarop u dit middel mag innemen. Het is belangrijk dat u zich daaraan houdt.
 - Vertel het direct aan uw arts als de verdoving is uitgewerkt en u heeft:
 - geen of minder gevoel in uw benen

- problemen met uw darmen of blaas. U heeft dan dringend medische hulp nodig.
- Zoek direct medische hulp als u valt of u zich verwondt. Vooral als u uw hoofd stoot. Het kan zijn dat u onderzocht moet worden door een arts, omdat u mogelijk een grotere kans heeft op bloedingen.
- Als u weet dat u lijdt aan antifosfolipidensyndroom (een aandoening van het immuunsysteem dat een verhoogd risico van bloedstolsels veroorzaakt). Vertel dit aan uw behandelend arts, die zal besluiten of de behandeling wellicht moet worden aangepast.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dabigatranetexilaat Leon Farma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. **Vertel het zeker aan uw arts als u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, vóór u Dabigatranetexilaat Leon Farma gaat gebruiken:**

- Geneesmiddelen tegen de vorming van bloedpropjes (bijvoorbeeld warfarine, fenprocoumon, acenocoumarol, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, acetylsalicylzuur).
- Geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol), behalve als u ze op uw huid smeert.
- Geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen (bijvoorbeeld amiodaron, dronedaron, kinidine, verapamil). U heeft mogelijk minder nodig van Dabigatranetexilaat Leon Farma als u geneesmiddelen met verapamil gebruikt. Dit is afhankelijk van de ziekte waarvoor u het krijgt voorgeschreven. Zie rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’.
- Geneesmiddelen om orgaanafstoting te voorkomen na een transplantatie (bijvoorbeeld tacrolimus, ciclosporine).
- Een combinatiemiddel tegen hepatitis C (glecaprevir en pibrentasvir).
- Geneesmiddelen bij ontstekingen en pijn. Bijvoorbeeld acetylsalicylzuur, ibuprofen en diclofenac.
- Een kruidenmiddel tegen depressie (sint-janskruid).
- Geneesmiddelen tegen depressie.
- De antibiotica rifampicine en claritromycine.
- Geneesmiddelen tegen aids (bijvoorbeeld ritonavir).
- Sommige geneesmiddelen tegen epilepsie (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne).

Zwangerschap en borstvoeding

Niet gebruiken als u zwanger bent. Het is niet zeker of dit geneesmiddel veilig is voor zwangere vrouwen. Alléén als uw arts het adviseert mag u dit geneesmiddel gebruiken als u zwanger bent. Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan kunt u er beter voor zorgen dat u niet zwanger wordt zolang u dit geneesmiddel gebruikt.

Geef geen borstvoeding als u Dabigatranetexilaat Leon Farma gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid of het bedienen van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen worden gebruikt door volwassenen en kinderen van 8 jaar of ouder die de capsules heel kunnen doorslikken. Er zijn andere, voor de leeftijd geschikte dosismvormen voor de behandeling van kinderen jonger dan 8 jaar:

- Andere farmaceutische vormen kunnen geschikter zijn voor toediening aan deze populatie, zoals omhuld granulaat dat kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra het kind zacht voedsel kan doorslikken.

- Andere farmaceutische vormen zoals poeder en oplosmiddel voor drank mogen alleen worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hieronder is per ziekte aangegeven hoe u dit middel moet gebruiken. Gebruik dit geneesmiddel zoals aangegeven staat onder de reden dat u dit middel gebruikt.

Voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis en Behandeling van bloedpropjes in de bloedvaten van uw benen of longen. Maar ook voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in uw benen of longen.

Neem **2 keer per dag 1 capsule van 150 mg**. Dat is in totaal 300 mg.

Uitzonderingen:

U neemt minder van dit middel in als:

- u **80 jaar of ouder** bent, **óf**
- u **geneesmiddelen met verapamil** gebruikt, u heeft dan een grotere kans op een bloeding, **óf**
- u **misschien een grotere kans op bloedingen** heeft.

U neemt **2 keer per dag 1 capsule van 110 mg**. Dat is in totaal 220 mg.

U moet stoppen met dit middel als:

er een stent in uw bloedvat is geplaatst (dotterbehandeling). Een stent is een hol buisje dat in uw bloedvat wordt geplaatst om het bloedvat open te houden. Hierna moet uw lichaam weer wennen. U mag dit middel pas weer gebruiken als uw arts u dat heeft verteld. Neem het geneesmiddel in zoals uw arts u dat heeft verteld.

U kunt dit middel blijven gebruiken als:

u een behandeling krijgt om uw hartritme weer normaal te maken. Bij zo'n behandeling krijgt u een elektrische schok (cardioversie) of u krijgt een zogenaamde procedure katheterablatie bij atriumfibrilleren. Neem het geneesmiddel in zoals uw arts u dat heeft verteld.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Neem 2 keer per dag Dabigatranetexilaat Leon Farma in. Eén dosis in de ochtend en één dosis in de avond, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. De tijd tussen de innames moet zo dicht mogelijk bij 12 uren liggen.

Hoeveel u moet innemen, wordt bepaald door gewicht en leeftijd. Uw arts zegt hoeveel er wordt ingenomen. Uw arts kan deze hoeveelheid aanpassen tijdens de behandeling. Blijf alle andere geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts u vertelt dat u ermee moet stoppen.

Hieronder ziet u tabel 1. In de tabel is aangegeven hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in milligram (mg) per keer wordt ingenomen. Daarnaast staat hoeveel Dabigatranetexilaat Leon Farma in totaal per dag moet worden ingenomen. De hoeveelheid wordt bepaald door het gewicht in kilogram (kg) en de leeftijd in jaren van de patiënt.

Tabel 1: Doseringstabel voor Dabigatranetexilaat Leon Farma-capsules

Gewichts-/leeftijdscombinatie		Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer in mg	Totale hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per dag in mg
Gewicht in kg	Leeftijd in jaren		

11 tot minder dan 13 kg	8 tot jonger dan 9 jaar	75	150
13 tot minder dan 16 kg	8 tot jonger dan 11 jaar	110	220
16 tot minder dan 21 kg	8 tot jonger dan 14 jaar	110	220
21 tot minder dan 26 kg	8 tot jonger dan 16 jaar	150	300
26 tot minder dan 31 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	150	300
31 tot minder dan 41 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	185	370
41 tot minder dan 51 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	220	440
51 tot minder dan 61 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	260	520
61 tot minder dan 71 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
71 tot minder dan 81 kg	8 tot jonger dan 18 jaar	300	600
81 kg of meer	10 tot jonger dan 18 jaar	300	600

Hoeveelheid Dabigatranetexilaat Leon Farma per keer waarvoor meer dan 1 capsule nodig is:

300 mg:	2 capsules van 150 mg of 4 capsules van 75 mg
260 mg:	1 capsule van 110 mg plus 1 capsule van 150 mg of 1 capsule van 110 mg plus 2 capsules van 75 mg
220 mg:	2 capsules van 110 mg
185 mg:	1 capsule van 75 mg plus 1 capsule van 110 mg
150 mg:	1 capsule van 150 mg of 2 capsules van 75 mg

Hoe neemt u dit middel in?

Dit middel kan bij het eten worden ingenomen, maar dat hoeft niet. Slik de capsule heel door met een glas water. Maak de capsule niet open en kauw er niet op. U mag de bolletjes niet uit de capsule halen. Hierdoor wordt de kans op bloedingen namelijk groter.

Veranderen van het gebruik van de bloedverdunner

U mag niet zelf beslissen om meer of minder capsules in te nemen. Gebruik geneesmiddelen altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct contact op met uw arts als u te veel capsules van dit middel heeft ingenomen. U heeft dan een grotere kans op bloedingen. Uw arts weet hoe u dan behandeld moet worden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Duurt het nog langer dan 6 uur voordat u uw volgende capsule moet innemen? Neem dan direct uw capsule in. Duurt het korter dan 6 uur voordat u uw geneesmiddel weer moet innemen? Sla dan de vergeten capsule over. Neem een capsule in op uw volgende vaste tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem dit geneesmiddel altijd in zoals uw arts u dat heeft verteld. Stop niet zomaar met het innemen van dit geneesmiddel. Wilt u stoppen met dit geneesmiddel? Vraag dat dan eerst aan uw arts. Als u te vroeg stopt met dit geneesmiddel kan er een bloedprop ontstaan. Vertel het uw arts als u last krijgt van pijn, een ongemakkelijk gevoel in de bovenbuik en oprispingen, nadat u dit geneesmiddel heeft ingenomen. Een oprisping is het omhoog komen van maagzuur. Dat kan een brandend gevoel geven. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of

apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Dit geneesmiddel heeft invloed op de bloedstolling, want het is een bloedverdunner. De meeste bijwerkingen hebben daarom te maken met klachten als blauwe plekken of bloedingen. Er kunnen zware of ernstige bloedingen optreden. Dat zijn de meest ernstige bijwerkingen. Door deze bijwerkingen kunt u invalide worden. Ze kunnen ook levensbedreigend zijn of zelfs een dodelijke afloop hebben. Deze bloedingen zijn soms niet duidelijk te zien.

Neem direct contact op met uw arts:

- als u een bloeding heeft die niet vanzelf stopt, of als u klachten heeft van een ernstige bloeding zoals:
 - o uitzonderlijke zwakte
 - o moe voelen
 - o minder kleur in uw gezicht
 - o duizelig zijn, hoofdpijn
 - o onverklaarde zwelling.Uw arts kan besluiten om u vaker te controleren, of om uw behandeling te wijzigen.
- als u een ernstige allergische reactie heeft, waardoor u moeite met ademen krijgt of duizelig wordt.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder genoemd. Ze staan op volgorde van hoe vaak ze voorkomen.

Voorkomen dat u bloedpropjes krijgt die vast komen te zitten in uw hersenvaten (beroerte) en andere bloedvaten. Dit kan komen omdat u last heeft van een hartritmestoornis.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o onder de huid
- minder rode bloedcellen in het bloed
- pijn in de maag of buik
- spijsverteringsklachten
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- misselijkheid.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding
- een bloeding
 - o uit aambeien
 - o uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
 - o in de hersenen
- blauwe plekken (hematomen)
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- minder bloedplaatjes in het bloed
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag

- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- overgeven
- problemen met slikken
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- een bloeding
 - o in een gewricht
 - o vanuit een operatiewond
 - o uit een verwonding
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig bent
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes die worden veroorzaakt door een allergische reactie
- minder bloedcellen
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- haarverlies.

In een klinisch onderzoek werd met dit geneesmiddel een hoger aantal hartaanvallen waargenomen dan bij gebruik van andere geneesmiddelen om bloedpropjes te voorkomen (coumarinederivaten). Het totale aantal was laag.

Behandelen van bloedpropjes in de bloedvaten van uw benen of longen. Maar ook voorkomen dat u opnieuw bloedpropjes krijgt in uw benen of longen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit de neus
 - o in de maag of darm
 - o uit de endeldarm, dit is het laatste stuk van de dikke darm
 - o uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in uw plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
 - o onder de huid
- spijsverteringsklachten.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding
- bloeding in een gewricht of door een verwonding
- bloeding uit aambeien
- minder rode bloedcellen in het bloed
- blauwe plekken (hematomen)
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- allergische reactie
- opeens verandert de kleur en het uiterlijk van de huid
- jeuk
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- misselijkheid

- overgeven
- pijn in de maag of buik
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- een bloeding
 - o uit een operatiewond,
 - o op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - o op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
 - o in de hersenen
- minder bloedplaatjes in het bloed
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes die worden veroorzaakt door een allergische reactie
- problemen met slikken.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- moeite met ademen of piepende ademhaling
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- minder bloedcellen
- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen
- haarverlies.

In het onderzoeksprogramma werd bij gebruik van dit geneesmiddel een hoger aantal hartaanvallen waargenomen dan bij gebruik van andere geneesmiddel om bloedpropjes te voorkomen (coumarinederivaten). Het totale aantal was laag. Er was geen verschil in het aantal hartaanvallen bij patiënten behandeld met dabigatran (de werkzame stof van Dabigatranetexilaat Leon Farma) tegenover patiënten die behandeld werden met placebo.

Behandelen van propjes in het bloed en voorkomen dat propjes opnieuw ontstaan in het bloed bij kinderen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- minder rode bloedcellen in het bloed
- minder bloedplaatjes in het bloed
- huiduitslag met donkerrode, jeukende bultjes door een allergische reactie
- opeens een verandering van de kleur en het uiterlijk van de huid
- blauwe plekken (hematomen)
- bloedneus
- het omhoog komen van maagzuur in de slokdarm
- overgeven
- misselijkheid
- vaak dunne of vloeibare ontlasting
- spijsverteringsklachten
- haarverlies
- verhoogde leverenzymwaarden, uw arts zal u die uitslag vertellen.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- minder witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- een bloeding
 - o in de maag of darm
 - o in de hersenen

- uit de endeldarm (dit is het laatste stuk van de dikke darm)
- uit de penis/vagina of de urinewegen (dit kan ook bloed in de plas zijn, waardoor de plas roze of rood van kleur is)
- onder de huid
- minder hemoglobine (onderdeel van rode bloedcellen) in het bloed
- minder bloedcellen
- jeuk
- ophoesten van bloed of bloederig opgehoest slijm
- pijn in de maag of buik
- ontsteking van de slokdarm en de maag
- allergische reactie
- problemen met slikken
- gelige verkleuring van uw huid of oogwit, als gevolg van leverproblemen of bloedproblemen.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- te weinig of zelfs geen witte bloedcellen (witte bloedcellen beschermen u tegen ziektes. U wordt sneller ziek)
- ernstige allergische reactie waardoor u moeite heeft met ademen of duizelig wordt
- ernstige allergische reactie waardoor uw gezicht of keel dik wordt
- moeite met ademen of piepende ademhaling
- bloeding
- een bloeding
 - in een gewricht
 - na een verwonding
 - uit een operatiewond
 - op de plek waar u een injectie heeft gehad
 - op de plek waar een slangetje (katheter) een bloedvat ingaat
- een bloeding die zich kan voordoen uit aambeien
- zweer in de maag of darm (inclusief zweer in de slokdarm)
- ongewone uitkomsten van laboratoriumonderzoeken naar de werking van de lever. Uw arts zal u die uitslag vertellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dabigatranetexilaat. Elke harde capsule bevat 150 mg dabigatranetexilaat (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn tartaarzuur, hydroxypropylcellulose, talken en hypromellose.
- De stoffen in de capsulewand zijn indigokarmijn (E132), kaliumchloride, carrageenan, titaandioxide (E171) en hypromellose.

Hoe ziet Dabigatranetexilaat Leon Farma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg zijn capsules (ongeveer 22 mm) met een lichtblauwe, ondoorzichtige dop en een witte, ondoorzichtige romp, gevuld met gebroken witte tot geelachtige pellets.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 30, 60 of 180 harde capsules in aluminium-aluminium blisterverpakkingen.

Dabigatranetexilaat Leon Farma is verkrijgbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 100 x 1 of 180 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

LABORATORIOS LICONSA S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7
Pol. Ind. Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
SPANJE

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Lietuva

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

България

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Luxembourg/Luxemburg

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Magyarország

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Danmark

Malta

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Deutschland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Eesti

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ελλάδα

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

España

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

France

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Hrvatska

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ireland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Ísland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Italia

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Κύπρος

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Latvija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Österreich

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Polska

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

Portugal

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

România

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenija

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Slovenská republika

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Suomi/Finland

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tél/Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratorios León Farma S.A
Tél/Tel: +34 949 34 97 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in Februari 2024

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau:
<http://www.ema.europa.eu>.

PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

Dabigatranetexilaat Leon Farma 75 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 110 mg harde capsules

Dabigatranetexilaat Leon Farma 150 mg harde capsules

- U/de verzorger moet deze kaart altijd bij u/zich hebben.
- Zorg ervoor dat u altijd de meest recente versie heeft.

Beste patiënt/verzorger van een patiënt in de kindertijd,

U/uw kind krijgt Dabigatranetexilaat Leon Farma van de arts. In de bijsluiter staat belangrijke informatie over dit geneesmiddel. Zo kunt u dit geneesmiddel veilig gebruiken.

Het is belangrijk dat u/uw kind deze waarschuwingskaart altijd bij u/zich heeft. Er staat namelijk belangrijke informatie op over uw behandeling/de behandeling van uw kind. Op deze manier weten zorgverleners dat u/uw kind dit geneesmiddel gebruikt.

Dabigatranetexilaat Leon Farma informatie voor de patiënt/ verzorger van een patiënt in de kindertijd

Over uw behandeling/de behandeling van uw kind

- Dit geneesmiddel verdunt het bloed. Het wordt gebruikt om bestaande bloedpropjes te behandelen of om de vorming van gevaarlijke bloedpropjes te voorkomen.
- Houd u aan de instructies van uw arts/de arts van uw kind als u/uw kind dit geneesmiddel gebruikt. Sla nooit een dosis over. Stop ook niet zomaar met het gebruik van dit geneesmiddel. Overleg altijd eerst met uw arts/de arts van uw kind of u/uw kind met dit middel mag stoppen.
- Vertel uw arts/de arts van uw kind over alle geneesmiddelen die u/uw kind nu gebruikt.
- Krijgt u/uw kind een operatie of een andere ingreep? Vertel uw arts/de arts van uw kind over het gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma.
- Dabigatranetexilaat Leon Farma capsules kunnen bij het eten worden ingenomen, maar dat hoeft niet. U/uw kind moet de capsule heel doorslikken met een glas water. U/uw kind mag de capsule niet breken, openmaken of erop kauwen. U/uw kind mag de bolletjes er niet uithalen.

Wanneer moet u medische hulp invoeren?

- Neem direct contact op met uw arts/de arts van uw kind als u/uw kind last krijgt van een van de volgende mogelijke klachten en symptomen van een bloeding, zoals:
 - zwelling
 - ongemak
 - ongewone pijn of hoofdpijn
 - duizelig zijn
 - minder kleur in uw gezicht
 - zwakte
 - ongewone blauwe plekken
 - bloedneus
 - bloedend tandvlees
 - ongewoon lang bloeden na een snijwond
 - ongewone menstratiebloedingen of vaginale bloedingen
 - bloed in de plas, waardoor de plas roze of bruin van kleur is
 - rode/zwarte ontlasting
 - ophoesten van bloed
 - overgeven van bloed of koffiedikachtig braaksel.

Door gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma kan de kans op bloedingen toenemen.

- Als u/uw kind valt of een verwonding oploopt (vooral als u/uw kind het hoofd stoot), roep dan direct

medische hulp in.

- Krijgt u/uw kind last van brandend maagzuur, misselijkheid, overgeven, maagklachten, een opgeblazen gevoel of pijn in de bovenbuik? Stop dan niet met het gebruik van Dabigatranetexilaat Leon Farma zonder met uw arts/de arts van uw kind te overleggen.

Dabigatranetexilaat Leon Farma informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- Dabigatranetexilaat Leon Farma is een oraal antistollingsmiddel (directe trombineremmer).
- Dabigatranetexilaat Leon Farma moet mogelijk vóór een chirurgische of andere invasieve ingreep worden gestaakt.
- In geval van een grote bloeding moet Dabigatranetexilaat Leon Farma onmiddellijk worden gestaakt.
- Een specifiek antidotum (idarucizumab) is beschikbaar voor volwassen patiënten. De werkzaamheid en veiligheid van het specifieke antidotum idarucizumab bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.
- Voor details en voor meer advies voor het tegengaan van het antistollingseffect van Dabigatranetexilaat Leon Farma, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Dabigatranetexilaat Leon Farma en idarucizumab.
- Dabigatranetexilaat Leon Farma wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden; er moet een adequate urineproductie worden gehandhaafd. Dabigatranetexilaat Leon Farma is dialyseerbaar.

Vul dit gedeelte in of vraag uw arts/de arts van uw kind om dit voor u/uw kind te doen.

Patiëntgegevens

Naam van de patiënt

Geboortedatum

Indicatie voor de antistolling

Dosis van Dabigatranetexilaat Leon Farma