

Dabigatran etexilate Teva

M R EF

Teva

Kapsel, hård 150 mg

(Tillhandahålls ej) (Hård kapsel med ljusblå, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel i storlek 0 (cirka 22 mm), fylld med benvita till gulaktiga pellets.)

Antikoagulantia, direkt trombinhämmande medel

Aktiv substans:

Dabigatranetexilat

ATC-kod:

B01AE07

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Januari 2025.

Indikationer

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF), med en eller flera riskfaktorer, såsom tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA); ålder ≥ 75 år; hjärtsvikt (NYHA-klass \geq II); diabetes mellitus; hypertension.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna.

Behandling av venös tromboembolisk sjukdom (VTE) och profylax av återkommande VTE hos pediatrika patienter från det att barnet kan svälja mjuk mat till under 18 års ålder.

Information om åldersanpassade doseringsformer finns i avsnitt Dosering.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- Svår njurfunktionsnedsättning (CrCL < 30 ml/min) hos vuxna patienter
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² hos pediatrika patienter
- Pågående kliniskt signifikant blödning
- Skada eller tillstånd som anses vara en signifikant riskfaktor för större blödning. Detta kan innefatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nylig hjärn- eller ryggradsskada, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar
- Samtidig behandling med andra antikoagulantia, till exempel ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orala antikoagulantia (warfarin, rivaroxaban, apixaban etc.). Detta såvida det inte specifikt handlar om övergång mellan antikoagulantibehandlingar (se avsnitt Dosering), när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen eller när UFH ges under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt Interaktioner).
- Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas påverka överlevnad.
- Samtidig systemisk behandling med följande starka P-gp-hämmare: systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, dronedaron och den fasta doskombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt Interaktioner).
- Hjärtklaffproteser som fordrar antikoagulationsbehandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Dosering

Dosering

Dabigatran etexilate Teva kapslar kan användas till vuxna och pediatrika patienter från 8 års ålder som kan svälja kapslarna hela. Vid byte mellan beredningarna kan den ordinerade dosen behöva ändras. Den dos som anges i den relevanta doseringstabellen för en beredningsform ska ordineras baserat på barnets vikt och ålder.

Det finns andra åldersanpassade doseringsformer tillgängliga på marknaden för behandling av barn under 8 år:

- Andra läkemedelsformer kan vara lämpligare för administrering till denna population, t.ex. dragerade granulat som kan användas till barn under 12 års ålder, så snart barnet kan svälja mjuk föda.
- Andra läkemedelsformer såsom pulver och vätska till oral lösning ska endast användas till barn under 1 års ålder.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer) Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna (DVT/LE)

De rekommenderade doserna dabigatranetexilat vid indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 1.

Tabell 1: Dosrekommendationerna vid strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE

	Dosrekommendation
Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen

icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)	
Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna	300 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 150 mg två gånger dagligen efter behandling med ett parenteralt antikoagulantia i minst 5 dagar
<u>Dossänkning rekommenderas</u>	
Patienter \geq 80 år	daglig dos på 220 mg dabigatranetexilat som tas som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen
Patienter som samtidigt använder verapamil	
<u>Dossänkning ska övervägas</u>	
Patienter 75-80 år	daglig dos dabigatranetexilat på 300 mg eller 220 mg bör väljas baserat på en individuell bedömning av tromboembolisk risk och blödningsrisk
Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCL 30-50 ml/min)	
Patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux	
Andra patienter med ökad blödningsrisk	

För DVT/LE är rekommendationen för användning av 220 mg dabigatranetexilat, taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen, baserad på farmakokinetiska och farmakodynamiska analyser och har inte studerats i denna kliniska situation. Se längre ned i texten och avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Ifall dabigatranetexilat inte tolereras, bör patienter rådask att omedelbart konsultera behandlande läkare för att byta till alternativ acceptabel behandling för att förebygga förmaksflimmerassocierad stroke och systemisk embolism eller DVT/LE.

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling med dabigatranetexilat

För alla patienter och särskilt hos äldre ($>$ 75 år), eftersom njurfunktionsnedsättning kan vara vanlig i denna åldersgrupp:

- Njurfunktionen bör bedömas genom beräkning av kreatininclearance (CrCL) före behandlingsstart med dabigatranetexilat för att utesluta patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning (det vill säga CrCL $<$ 30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).
- Njurfunktionen bör också bedömas vid misstanke om minskande njurfunktion under behandlingen (till exempel vid hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Ytterligare krav för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning och patienter över 75 år:

- Njurfunktionen bör också bedömas minst en gång om året för patienter som behandlas med dabigatranetexilat eller så ofta som det behövs i vissa kliniska situationer där det finns anledning att tro att njurfunktionen kan minska eller försämrans (som hypovolemi, dehydrering och vid samtidig användning av vissa läkemedel).

Den metod som ska användas för bedömning av njurfunktionen (CrCL räknat i ml/min) är Cockcroft-Gaults metod.

Behandlingstid

Behandlingstiden med dabigatranetexilat för indikationerna strokeprevention vid förmaksflimmer, DVT och LE visas i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingstid för strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE

Indikation	Behandlingstid
Strokeprevention vid förmaksflimmer	Behandlingen är avsedd som långtidsbehandling
DVT/LE	Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av fördelarna med behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt Varningar och försiktighet). Kort behandlingstid (minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över.

Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter ska instrueras att kontakta den behandlande läkaren om de får gastrointestinala symtom såsom dyspepsi (se avsnitt Biverkningar).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt Interaktioner).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt Interaktioner).

Från behandling med dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA): Tid för behandlingsstart av VKA bör anpassas baserat på CrCL enligt följande:

- CrCL \geq 50 ml/min, VKA bör påbörjas 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, VKA bör påbörjas 2 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:

Avbryt behandlingen. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är < 2,0.

Elkonvertering (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering.

Kateterablation vid förmaksflimmer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Kateterablation kan genomföras hos patienter som står på behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen. Behandling med dabigatranetexilat behöver inte avbrytas (se avsnitt Farmakodynamik).

Perkutan koronarintervention (PCI) med stentning (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår en PCI med stentning kan behandlas med dabigatranetexilat i kombination med trombocyttaggregationshämmare efter att hemostas har uppnåtts (se avsnitt Farmakodynamik).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Se tabell 1 ovan för dosändringar i denna patientgrupp.

Patienter med blödningsrisk

Patienter med förhöjd blödningsrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner, Farmakodynamik och Farmakokinetik) bör övervakas tätt kliniskt (med uppmärksamhet på tecken på blödning eller anemi). Läkaren beslutar utifrån en individuell risk/nyttabedömning av patienten om eventuell dosjustering (se tabell 1 ovan). Ett koagulationstest (se avsnitt Varningar och försiktighet) kan vara av värde för att identifiera patienter med ökad blödningsrisk på grund av för hög dabigatranexponering. Om en för hög dabigatranexponering identifierats hos en patient med hög blödningsrisk, rekommenderas en reducerad dos på 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger dagligen. I de fall kliniskt relevant blödning uppstår bör behandlingen avbrytas.

För patienter med gastrit, esofagit eller gastroesofageal reflux bör en dossänkning övervägas på grund av den förhöjda risken för större gastrointestinal blödning (se tabell 1 ovan och avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Vid svår njurfunktionsnedsättning (CrCL <30 ml/min) är behandling med dabigatranetexilat kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CrCL 50-≤80 ml/min). För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL 30-50 ml/min) är den rekommenderade

dabigatranetexilatdosen också 300 mg taget som en kapsel à 150 mg två gånger om dagen. Dock ska en dosreduktion, till 220 mg taget som en kapsel à 110 mg två gånger om dagen, övervägas för patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Noggrann klinisk övervakning rekommenderas för patienter med njurfunktionsnedsättning.

Samtidig användning av dabigatranetexilat och svaga till måttliga p-glykoprotein (P-gp-)hämmare, det vill säga amiodaron, kinidin eller verapamil

Ingen dosjustering är nödvändig vid samtidig användning av amiodaron eller kinidin (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakokinetik).

Dossänkningar rekommenderas för patienter som får verapamil samtidigt (se tabell 1 ovan samt avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). I dessa fall ska dabigatranetexilat och verapamil tas vid samma tidpunkt.

Vikt

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik) men noggrann klinisk övervakning av patienter med en kroppsvikt <50 kg rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av dabigatranetexilat för en pediatrik population för indikationen prevention av stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Vid behandling av VTE hos pediatrika patienter bör behandlingen inledas efter behandling med ett parenteralt antikoagulantium i minst 5 dagar. För profylax av återkommande VTE bör behandlingen inledas efter föregående behandling.

Dabigatranetexilatkapslar ska tas två gånger dagligen, en dos på morgonen och en dos på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag. Doseringsintervallet ska vara så nära 12 timmar som möjligt.

Rekommenderad dos av dabigatranetexilatkapslar är baserad på patientens vikt och ålder såsom visas i tabell 3. Dosen ska justeras baserat på vikt och ålder under behandlingens gång.

För vikt- och ålderskombinationer som inte anges i doseringstabellen kan ingen doseringsrekommendation lämnas.

Tabell 3: Enkeldoser och totala dagliga doser av dabigatranetexilat i milligram (mg) efter patientens vikt i kilogram (kg) och ålder i år

Vikt-/ålderskombinationer		Enkeldos i mg	Total daglig dos i mg
Vikt i kg	Ålder i år		
11 till < 13	8 till < 9	75	150

13 till < 16	8 till < 11	110	220
16 till < 21	8 till < 14	110	220
21 till < 26	8 till < 16	150	300
26 till < 31	8 till < 18	150	300
31 till < 41	8 till < 18	185	370
41 till < 51	8 till < 18	220	440
51 till < 61	8 till < 18	260	520
61 till < 71	8 till < 18	300	600
71 till < 81	8 till < 18	300	600
> 81	10 till < 18	300	600

Enkeldoser som kräver kombinationer av fler än en kapsel:

300 mg:	två 150 mg kapslar eller fyra 75 mg kapslar
260 mg:	en 110 mg plus en 150 mg kapsel eller en 110 mg plus två 75 mg kapslar
220 mg:	två 110 mg kapslar
185 mg:	en 75 mg plus en 110 mg kapsel
150 mg:	en 150 mg kapsel eller två 75 mg kapslar

Bedömning av njurfunktion före insättning av och under behandling

Njurfunktionen bör före behandlingsstart bedömas genom beräkning av glomerulär filtrationshastighet (eGFR) med användning av Schwartz formel (den metod som används för kreatininbedömning ska kontrolleras med lokalt laboratorium).

Behandling med dabigatranetexilat till pediatrika patienter med eGFR < 50 ml/min/1,73m² är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Patienter med eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² ska behandlas med dosen enligt tabell 3.

Under behandling bör njurfunktionen bedömas i vissa kliniska situationer vid misstanke om att njurfunktionen kan minska eller försämrats (t.ex. hypovolemi, dehydrering och vissa samtidiga läkemedel etc.).

Behandlingstid

Behandlingslängden ska anpassas individuellt baserat på nytta-riskbedömningen.

Missad dos

En glömd dos dabigatranetexilat kan tas upp till 6 timmar före nästa schemalagda dos. Om det är mindre än 6 timmar kvar till nästa dostillfälle ska den missade dosen hoppas över. Dosen ska inte dubblas för att kompensera för enstaka missade doser.

Utsättning av dabigatranetexilat

Utsättning av behandling med dabigatranetexilat ska endast ske efter medicinsk rådgivning. Patienter eller deras vårdare ska instrueras att kontakta behandlande läkare om patienten utvecklar gastrointestinala symtom som dyspepsi (se avsnitt Biverkningar).

Övergång mellan behandlingar

Från behandling med dabigatranetexilat till parenteralt antikoagulantium:

Efter den sista dosen dabigatranetexilat rekommenderas att vänta 12 timmar före byte till ett parenteralt antikoagulantium (se avsnitt Interaktioner).

Från parenterala antikoagulantia till dabigatranetexilat:

Behandling med parenteralt antikoagulantium bör avbrytas och behandling med dabigatranetexilat påbörjas 0-2 timmar innan nästa dos av den andra behandlingen skulle ha givits, eller vid tidpunkten för utsättning vid kontinuerlig behandling (till exempel intravenöst ofraktionerat heparin [UFH]) (se avsnitt Interaktioner).

Från behandling med dabigatranetexilat till vitamin K-antagonister (VKA): Patienter bör påbörja VKA 3 dagar före utsättning av dabigatranetexilat.

Eftersom dabigatranetexilat kan påverka international normalised ratio (INR), återspeglar INR-test effekten av VKA först två dagar efter avslutad behandling med dabigatranetexilat. Fram till dess ska INR-värden tolkas med försiktighet.

Från VKA till dabigatranetexilat:

Avbryt behandlingen med VKA. Dabigatranetexilat kan ges så snart INR är <2,0.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan föda. Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten, för att underlätta transport till magen.

Patienter bör instrueras att inte öppna kapseln, eftersom detta kan leda till ökad risk för blödning (se avsnitt Farmakokinetik och Hållbarhet, förvaring och hantering).

Varningar och försiktighet

Risk för blödning

Dabigatranetexilat bör användas med försiktighet vid tillstånd som innebär en ökad risk för blödning eller vid samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen genom hämning av trombocyttaggregation. Blödning kan uppstå var som helst vid behandling. Sök efter blödningsställe vid oförklarad minskning av hemoglobin och/eller hematokrit eller blodtryck.

Det finns ett specifikt reverserande läkemedel, idarucizumab, tillgängligt för vuxna patienter när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs, exempelvis vid livshotande eller okontrollerad blödning. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran. För vuxna patienter är andra möjliga alternativ färskt helblod eller färskfrost plasma, koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke-aktiverat), rekombinant faktor VIIa eller trombocyt koncentrat (se även avsnitt Överdoserings).

I kliniska studier var dabigatranetexilat förknippat med högre frekvens av större gastrointestinal blödning. En ökad risk sågs hos äldre (≥ 75 år) för dosregimen 150 mg två gånger dagligen. Ytterligare riskfaktorer

(se även tabell 4) består av samtidig medicinering med trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) samt vid förekomst av esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux.

Riskfaktorer

Tabell 4 summerar faktorer som kan öka risken för blödning.

Tabell 4: Faktorer som kan öka risken för blödning.

	Riskfaktorer
Farmakodynamiska och kinetiska faktorer	Ålder \geq 75 år
Faktorer som ökar plasmanivåer av dabigatran	<p><u>Betydande:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Måttlig njurfunktionsnedsättning hos vuxna patienter (CrCL 30-50 ml/min) • Starka P-gp-hämmare (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner) • Samtidig administrering med svaga till måttliga P-gp-hämmare (t.ex. amiodaron, verapamil, kinidin och tikagrelor, se avsnitt Interaktioner) <p><u>Mindre:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Låg kroppsvikt (<50 kg) hos vuxna patienter
Farmakodynamiska interaktioner (se avsnitt Interaktioner)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA och andra trombocyttaggregationshämmare såsom klopidogrel • NSAID • SSRI eller SNRI • Andra läkemedel som kan påverka hemostas
Sjukdomar/ingrepp som innebär särskilda risker för blödning	<ul style="list-style-type: none"> • Medfödda eller förvärvade koagulationsrubbingar • Trombocytopeni eller funktionella trombocytdefekter • Nyligen genomförd biopsi eller större trauma • Bakteriell endokardit • Esofagit, gastrit eller gastroesofageal reflux

Begränsade data finns tillgängliga avseende vuxna patienter < 50 kg (se avsnitt Farmakokinetik).

Samtidig användning av dabigatranetexilat med P-gp-hämmare har inte studerats hos pediatrika patienter men kan öka risken för blödning (se avsnitt Interaktioner).

Försiktighetsåtgärder och hantering av blödningsrisken

För hantering av blödningskomplikationer, se även avsnitt Överdoseriing.

Nytta-riskbedömning

Förekomst av lesioner, tillstånd, procedurer och/eller farmakologisk behandling (såsom NSAID, trombocyttaggregationshämmare, SSRI och SNRI, se avsnitt Interaktioner), vilka signifikant ökar risken för större blödning, kräver en noggrann risk-nyttabedömning. Dabigatranetexilat bör enbart ges om fördelarna överväger blödningsriskerna.

Begränsade kliniska data är tillgängliga för pediatrika patienter med riskfaktorer, inklusive patienter med aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess (se avsnitt Farmakodynamik). Dabigatranetexilat bör endast ges till dessa patienter om de förväntade fördelarna överväger blödningsriskerna.

Noggrann klinisk övervakning

Noggrann observation beträffande tecken på blödning eller anemi rekommenderas under hela behandlingsperioden, särskilt vid förekomst av flera riskfaktorer (se tabell 4 ovan). Särskild försiktighet ska iakttagas vid samtidig administrering av dabigatranetexilat och verapamil, amiodaron, kinidin eller klaritromycin (P-gp-hämmare), framför allt om blödning förekommer, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Interaktioner).

Noggrann observation beträffande tecken på blödning rekommenderas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (se avsnitt Interaktioner).

Utsättning av dabigatranetexilat

Patienter som utvecklar akut njursvikt måste avbryta behandlingen med dabigatranetexilat (se även avsnitt Kontraindikationer).

Om svåra blödningar uppstår måste behandlingen sättas ut, orsaken till blödningen undersökas och användning av det specifikt reverserande läkemedlet (idarucizumab) kan övervägas hos vuxna patienter. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Användning av protonpumpshämmare

Administrering av protonpumpshämmare (PPI) kan övervägas för att förhindra gastrointestinal blödning. När det gäller pediatrika patienter måste rekommendationerna för protonpumpshämmare i den lokala produktinformationen följas.

Koagulationsparametrar på laboratorium

Även om detta läkemedel i allmänhet inte kräver rutinmässig mätning av antikoagulationen kan det vara värdefullt att mäta dabigatranrelaterad antikoagulation för att påvisa överdrivet hög exponering av dabigatran i närvaro av andra riskfaktorer.

Test av utspädd trombintid (diluted thrombin time, dTT), koagulationstid för ecarin (ecarin clotting time, ECT) och aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) kan bidra med användbar information, men resultaten bör tolkas med försiktighet på grund av variabilitet mellan tester (se avsnitt Farmakodynamik).

INR-testet (international normalised ratio) är inte tillförlitligt för patienter som använder dabigatranetexilat, och falskt positiva INR-stegringar har rapporterats. Därför bör INR-test inte utföras.

Tabell 5 visar gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk. Respektive gränsvärden för pediatrika patienter är inte kända (se avsnitt Farmakodynamik).

Tabell 5: Gränsvärden vid dalvärde för koagulationstest för vuxna patienter som kan vara förknippade med en ökad blödningsrisk.

Test (dalvärde)	Indikation
	Strokeprevention vid förmaksflimmer och DVT/LE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	> 3
aPTT [x-faldig övre gräns för normalvärde]	> 2
INR	Bör ej utföras

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke

Fibrinolytisk behandling av akut ischemisk stroke kan övervägas för patienter vars värden för dTT, ECT eller aPTT inte överskrider det lokala referensvärdets övre gräns för normalvärde (ULN).

Kirurgi och ingrepp

Patienter som behandlas med dabigatranetexilat som genomgår kirurgi eller invasiva procedurer har en ökad blödningsrisk. Därför kan kirurgiska ingrepp kräva tillfällig utsättning av dabigatranetexilat.

Patienter kan fortsätta använda dabigatranetexilat under elkonvertering. Behandling med dabigatranetexilat (150 mg två gånger dagligen) behöver inte sättas ut hos patienter som genomgår kateterablation för förmaksflimmer (se avsnitt Dosering).

Försiktighet bör iaktas när behandlingen sätts ut tillfälligt inför ingrepp då antikoagulationsövervakning behövs. Dabigatranclearance hos patienter med nedsatt njurfunktion kan ta längre tid (se avsnitt Farmakokinetik). Detta bör beaktas före alla ingrepp. I sådana fall kan ett koagulationstest (se detta avsnittet och avsnitt Farmakodynamik) hjälpa till att avgöra om hemostasen fortfarande är nedsatt.

Akut kirurgi eller brådskande procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det finns ett specifikt reverserade läkemedel (idarucizumab) tillgängligt när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter. Hemodialys kan avlägsna dabigatran.

Reversering av dabigatranbehandlingen utsätter patienterna för den risk för tromboembolism som är knuten till deras bakomliggande sjukdom. Behandling med dabigatranetexilat kan återinsättas 24 timmar efter administrering av idarucizumab, om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts.

Subakut kirurgi/procedurer

Dabigatranetexilat bör sättas ut tillfälligt. Det kirurgiska ingreppet/proceduren bör om möjligt skjutas upp till minst 12 timmar efter senaste dosen. Om kirurgi inte kan senareläggas kan det föreligga en ökad blödningsrisk. Risken för blödning bör vägas mot hur brådskande proceduren är.

Elektiv kirurgi

Dabigatranetexilat bör om möjligt sättas ut minst 24 timmar före invasiva eller kirurgiska procedurer. Överväg att sätta ut dabigatranetexilat 2-4 dagar före kirurgi hos patienter med förhöjd blödningsrisk eller vid större operationer där fullständig hemostas kan krävas.

Tabell 6 summerar riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter.

Tabell 6: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter

Njurfunktion (CrCL, ml/min)	Uppskattad halveringstid (timmar)	Dabigatranetexilat bör sättas ut inför elektiv kirurgi	
		Hög blödningsrisk eller omfattande kirurgi	Normal risk
≥ 80	~ 13	2 dagar före	24 timmar före
≥50-<80	~ 15	2-3 dagar före	1-2 dagar före
≥30-<50	~ 18	4 dagar före	2-3 dagar före (>48 timmar)

Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter summeras i tabell 7.

Tabell 7: Riktlinjer för utsättning inför invasiva eller kirurgiska ingrepp hos pediatrika patienter

Njurfunktion (eGFR i ml/min/1,73 m ²)	Sätt ut dabigatran före elektiv kirurgi
> 80	24 timmar före
50 - 80	2 dagar före
< 50	Dessa patienter har inte studerats (se avsnitt Kontraindikationer).

Spinal anestesi/epidural anestesi/lumbalpunktion

Procedurer såsom spinalanestesi kan kräva fullständig hemostatisk funktion.

Risken för spinalt eller epiduralt hematoma kan vara ökad vid traumatisk eller upprepad punktion samt vid förlängd användning av epiduralkatetrar. Efter att katetern tagits bort bör åtminstone 2 timmar förflyta innan den första dosen dabigatranetexilat administreras. Täta observationer av neurologiska tecken och symtom på spinalt eller epiduralt hematoma krävs för dessa patienter.

Postoperativ fas

Behandling med dabigatranetexilat bör återupptas/påbörjas så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen tillåter det och adekvat hemostas har uppnåtts.

Patienter med blödningsrisk eller patienter som riskerar överexponering av dabigatran, i synnerhet patienter med nedsatt njurfunktion (se även tabell 4), bör behandlas med försiktighet (se detta avsnittet och avsnitt Farmakodynamik).

Patienter för vilka kirurgi medför hög mortalitetsrisk och som har inneboende riskfaktorer för tromboemboliska händelser

Det finns begränsade data avseende effekt och säkerhet för dabigatranetexilat vid användning till denna patientgrupp varför de ska behandlas med försiktighet.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med förhöjda leverenzymmer >2 gånger övre gränsen för normalvärdet exkluderades i huvudstudierna. Ingen behandlingserfarenhet finns tillgänglig för denna undergrupp av patienter, varför behandling med dabigatranetexilat inte rekommenderas till denna population. Nedsatt leverfunktion eller leversjukdom som förväntas ha påverkan på överlevnad är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Interaktion med P-gp-inducerare

Samtidig administrering av P-gp-inducerare förväntas minska plasmakoncentrationer av dabigatran och bör undvikas (se avsnitt Interaktioner och Farmakokinetik).

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat dabigatranetexilat rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipinantikroppar och anti- beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Hjärtinfarkt

I fas III-studien RE-LY (strokeprevention vid förmaksflimmer, se avsnitt Farmakodynamik) var den totala förekomsten av hjärtinfarkt 0,82 % per år för dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, 0,81 % per år för dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen respektive 0,64 % per år för warfarin, en ökning av relativ risk för dabigatran på 29 % och 27 % jämfört med warfarin. Den största absoluta risken för hjärtinfarkt sågs i följande undergrupper med jämförbar relativ risk, oberoende av terapi: patienter med tidigare hjärtinfarkt, patienter ≥ 65 år med antingen diabetes eller hjärtkärlsjukdom, patienter med ejektionsfraktion i vänster kammare <40 % och patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning. Vidare sågs en högre risk för hjärtinfarkt hos patienter som samtidigt behandlades med ASA plus klopidogrel eller enbart klopidogrel.

I de tre DVT/LE fas III-studierna med aktiv kontroll rapporterades en högre frekvens av hjärtinfarkt hos patienter som fick dabigatranetexilat än hos de som fick warfarin: 0,4 % jämfört med 0,2 % i korttidsstudierna RE-COVER och RE-COVER II; och 0,8 % jämfört med 0,1 % i långtidsstudien RE-MEDY. Ökningen var statistiskt signifikant i denna studie ($p = 0,022$).

I RE-SONATE-studien som jämförde dabigatranetexilat mot placebo var förekomsten av hjärtinfarkt 0,1 % hos patienter som fick dabigatranetexilat och 0,2 % hos patienter som fick placebo.

Patienter med aktiv cancer (DVT/LE, pediatrik VTE)

Säkerhet och effekt har inte fastställts för DVT/LE-patienter med aktiv cancer. Det finns begränsade data om effekt och säkerhet för pediatrika patienter med aktiv cancer.

Pediatrik population

För vissa mycket specifika pediatrika patienter, t.ex. patienter med tunntarmssjukdom där absorptionen kan påverkas, ska användning av ett antikoagulantium med parenteral administreringsväg övervägas.

Interaktioner

Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

Dabigatranetexilat är ett substrat för transportproteinet P-gp. Samtidig användning av P-gp-hämmare (se tabell 8) förväntas öka plasmakoncentrationer av dabigatran.

Noggrann klinisk övervakning (beträffande tecken på blödning eller anemi) krävs när dabigatran ges tillsammans med starka P-gp-hämmare, om inte annat angivits särskilt. I kombination med vissa P-gp-hämmare kan dossänkningar vara nödvändiga (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Tabell 8: Interaktion mellan läkemedels transport genom vävnaderna

<u>P-gp-hämmare</u>	
<i>Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol ökade dabigatrans totala $AUC_{0-\infty}$ - och C_{max} -värden med 2,38 respektive 2,35 gånger efter en oral singeldos på 400 mg. Vid upprepade oral dosering med ketokonazol 400 mg en gång dagligen ökade värdena 2,53 respektive 2,49 gånger.
Dronedaron	När dabigatranetexilat och dronedaron gavs samtidigt ökade $AUC_{0-\infty}$ - och C_{max} -värden för dabigatran totalt med 2,4 respektive 2,3 gånger efter upprepade doser av dronedaron 400 mg två gånger dagligen och 2,1 respektive 1,9 gånger efter en enskild dos på 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Baserat på <i>in vitro</i> -resultat kan en liknande effekt som med ketokonazol förväntas.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Samtidig användning av dabigatranetexilat med den fasta doskombinationen av P-gp-hämmarna glekaprevir/pibrentasvir har visats öka exponeringen av dabigatran vilket kan öka risken för blödning.
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
Takrolimus	Takrolimus har <i>in vitro</i> visat en liknande nivå av hämmande effekt på P-gp som den som visats för itrakonazol och ciklosporin. Dabigatranetexilat har

	<p>inte studerats kliniskt tillsammans med takrolimus. Dock finns begränsade kliniska data för ett annat P-gp-substrat (everolimus) som tyder på att hämning av P-gp med takrolimus är svagare än det som observerats med starka hämmare av P-gp.</p>
<p><i>Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet)</i></p>	
Verapamil	<p>När dabigatranetexilat (150 mg) administrerades samtidigt med oralt verapamil, ökade C_{max} och AUC för dabigatran men storleken av ändringen skiftade beroende på tidpunkt för administrering och beredningen av verapamil (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).</p> <p>Den största ökningen av dabigatranexponering sågs vid första dosen av verapamil i en beredning med omedelbar frisättning administrerat en timme före intag av dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 2,8 gånger och AUC med cirka 2,5 gånger). Denna effekt minskade vid administrering av en beredning med modifierad frisättning (ökning av C_{max} med cirka 1,9 gånger och AUC med cirka 1,7 gånger) eller vid administrering av flera doser verapamil (ökning av C_{max} med cirka 1,6 gånger och AUC med cirka 1,5 gånger).</p> <p>Ingen betydelsefull interaktion sågs då verapamil gavs 2 timmar efter dabigatranetexilat (ökning av C_{max} med cirka 1,1 gånger och AUC med cirka 1,2 gånger). Detta förklaras av att dabigatran absorberas fullständigt inom 2 timmar.</p>
Amiodaron	<p>När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med en oral singeldos av 600 mg amiodaron, var absorptionsgraden och absorptionshastigheten för amiodaron och dess aktiva metabolit DEA i stort sett oförändrade. AUC och C_{max} för dabigatran ökade 1,6 gånger respektive 1,5 gånger. Med tanke på den långa halveringstiden för amiodaron kan risken för en interaktion kvarstå veckor efter utsättning av amiodaron (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).</p>
Kinidin	<p>Kinidin gavs i 200 mg-doser varannan timme upp till en totaldos på 1 000 mg. Dabigatranetexilat gavs två gånger dagligen i tre dagar i rad, på den tredje dagen antingen med eller utan kinidin. $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran ökade med i genomsnitt 1,53</p>

	gånger respektive 1,56 gånger med samtidig kinidindosering (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).
Klaritromycin	När klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) administrerades tillsammans med dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, sågs en ökning av AUC med cirka 1,19 gånger och C_{max} med cirka 1,15 gånger.
Tikagrelor	<p>När en singeldos på 75 mg dabigatranetexilat gavs samtidigt med en laddningsdos på 180 mg tikagrelor ökade dabigatrans AUC och C_{max} 1,73 gånger respektive 1,95 gånger. Efter upprepade doser av tikagrelor 90 mg två gånger dagligen är den ökade exponeringen av dabigatran 1,56 gånger respektive 1,46 gånger.</p> <p>Samtidig administrering av en laddningsdos med 180 mg tikagrelor och 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state) ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,49 gånger respektive 1,65 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. När en laddningsdos med 180 mg tikagrelor gavs 2 timmar efter 110 mg dabigatranetexilat (vid steady state), reducerades ökningen av $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran till 1,27 gånger respektive 1,23 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt. Detta uppdelade intag är det som rekommenderas vid behandlingsstart med en laddningsdos tikagrelor.</p> <p>Samtidig administrering med 90 mg tikagrelor två gånger dagligen (underhållsdos) och 110 mg dabigatranetexilat ökade de justerade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran 1,26 gånger respektive 1,29 gånger i jämförelse med dabigatranetexilat givet ensamt.</p>
Posakonazol	Posakonazol hämmar också P-gp till viss del, men har inte studerats kliniskt. Försiktighet bör iakttas när dabigatranetexilat administreras samtidigt med posakonazol.
<u>Inducerare av P-gp</u>	
<i>Samtidig användning bör undvikas.</i>	
t.ex. rifampicin, johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin eller fenytoin	<p>Samtidig administrering förväntas minska dabigatrankoncentrationer.</p> <p>Premedicinering av induceraren rifampicin vid doser på 600 mg en gång dagligen i sju dagar minskade maximal plasmakoncentration och total exponering</p>

	av dabigatran med 65,5 % respektive 67 %. Den inducerande effekten avklingade vilket resulterade i att dabigatranexponeringen var nära referensnivåer vid dag sju efter utsättning av rifampicin. Efter ytterligare sju dagar sågs ingen ytterligare ökning av biotillgängligheten.
<u>Proteashämmare såsom ritonavir</u>	
<i>Samtidig användning rekommenderas inte</i>	
t.ex. ritonavir och dess kombinationer med andra proteashämmare	De påverkar P-gp (antingen som hämmare eller inducerare). Dessa har inte studerats tillsammans med dabigatranetexilat, varför samtidig användning med dabigatranetexilat inte rekommenderas.
<u>P-gp-substrat</u>	
Digoxin	När dabigatranetexilat gavs samtidigt med digoxin i en studie på 24 friska försökspersoner observerades inte några förändringar av digoxin och inga kliniskt relevanta skillnader i dabigatranexponeringen.

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

Det finns ingen eller begränsad erfarenhet från följande behandlingar, som vid samtidig användning av dabigatranetexilat kan öka risken för blödning: antikoagulantia såsom ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH), och heparinderivat (fondaparinux, desirudin), trombolytiska läkemedel och vitamin K-antagonister, rivaroxaban eller andra perorala antikoagulantia (se avsnitt Kontraindikationer) och trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom GPIIb/IIIa-receptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran och sulfinpyrazon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Från de data som samlades in i fas III-studien RE-LY (se avsnitt Farmakodynamik) observerades att samtidig användning av andra orala eller parenterala antikoagulantia ökar risken för större blödning både för dabigatranetexilat och warfarin med ungefär 2,5 gånger, i huvudsak i samband med byte från ett antikoagulantium till ett annat (se avsnitt Kontraindikationer). Dessutom, samtidig användning av trombocyttaggregationshämmande läkemedel, ASA eller klopidogrel ungefär fördubblade blödningsfrekvensen för både dabigatranetexilat och warfarin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

UFH kan administreras i doser som krävs för att hålla en central venös eller arteriell kateter öppen eller under kateterablation vid förmaksflimmer (se avsnitt Kontraindikationer).

Tabell 9: Interaktioner med antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande läkemedel

NSAID	NSAID givet som tillfällig analgesi har inte förknippats med någon ökad blödningsrisk tillsammans med dabigatranetexilat. I RE-LY-studien sågs kronisk användning av NSAID öka risken för blödning med ungefär 50 % för både dabigatranetexilat och warfarin.
Klopidogrel	Hos unga frivilliga män, resulterade samtidig administrering av dabigatranetexilat och klopidogrel inte till någon ytterligare förlängning av kapillär blödningstid jämfört med klopidogrel i monoterapi. Dessutom

	förblev $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran samt koagulationsparametrar (som effektmått för dabigatran) eller hämning på trombocyttaggregation (som effektmått för klopidogrel) i huvudsak oförändrade när kombinationsbehandling jämfördes med respektive monoterapi. Med en laddningsdos på 300 mg eller 600 mg klopidogrel ökade $AUC_{\tau,ss}$ och $C_{max,ss}$ för dabigatran med omkring 30-40 % (se avsnitt Varningar och försiktighet).
ASA	Samtidig administrering av ASA och 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen kan öka blödningsrisken från 12 % till 18 % med 81 mg ASA, respektive till 24 % med 325 mg ASA (se avsnitt Varningar och försiktighet).
LMWH	Samtidig användning av LMWH såsom enoxaparin och dabigatran har inte undersökts specifikt. Efter byte från tredagarsbehandling med 40 mg enoxaparin givet subkutant en gång dagligen, var dabigatranexponeringen något lägre 24 timmar efter sista enoxaparin dosen än efter administrering av enbart dabigatranetexilat (singeldos på 220 mg). En högre anti-FXa/FIIA-aktivitet observerades efter administrering av dabigatranetexilat efter förbehandling med enoxaparin jämfört med enbart dabigatranetexilatbehandling. Detta anses bero på en carry-overeffekt vid enoxaparinbehandling och anses inte vara kliniskt relevant. Övriga dabigatranrelaterade antikoagulationstester ändrades inte signifikant av förbehandlingen med enoxaparin.

Övriga interaktioner

Tabell 10: Övriga interaktioner

<u>Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller selektiva serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI och SNRI ökade blödningsrisken i alla behandlingsgrupper i RE-LY.
<u>Substanser som påverkar pH i magsäcken</u>	
Pantoprazol	När dabigatranetexilat administrerades samtidigt med pantoprazol, observerades en minskning av AUC för dabigatran med ca 30 %. Pantoprazol och andra protonpumpshämmare (PPI) administrerades samtidigt med dabigatranetexilat i kliniska studier men samtidig PPI-användning verkade inte minska dabigatranetexilat effekt.

Ranitidin	Administrering av ranitidin samtidigt med dabigatranetexilat ledde inte till några kliniskt relevanta effekter på absorptionsgraden för dabigatran.
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Interaktioner som har samband med den metabola profilen för dabigatranetexilat och dabigatran

Dabigatranetexilat och dabigatran metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet och har ingen effekt *in vitro* på humana cytokrom P450-enzym. Därför förväntas inga relaterade läkemedelsinteraktioner med dabigatran.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Fertila kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under behandling med dabigatran etexilat.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av dabigatranetexilat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den eventuella risken för människa är okänd.

Gravida kvinnor ska inte behandlas med dabigatran etexilat om det inte är helt nödvändigt.

Amning

Det finns inga kliniska data beträffande effekten av dabigatran på barn som ammas. Amning ska avbrytas under behandling med dabigatran etexilat.

Fertilitet

Inga uppgifter för människa finns tillgängliga.

I djurstudier observerades en effekt på honors fertilitet i form av minskning av implantationer och en ökning av preimplantationförlust vid 70 mg/kg (motsvarande femfaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter). Inga övriga effekter på fertilitet hos honor observerades. Fertilitet hos hanar påverkades inte. Vid doser toxiska för mödrarna (motsvarande fem- till tiofaldigt högre plasmanivåer jämfört med patienter) sågs en minskning av fostervikt och embryofetal viabilitet vid sidan av en ökning av fetal variation observerades hos råtta och kanin. I den pre- och postnatale studien observerades en ökning av den fetala mortaliteten vid doser som var toxiska för mödrarna (vid doser motsvarande 4 gånger högre plasmakoncentration än den som setts hos patient).

Trafik

Dabigatranetexilat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Dabigatranetexilat har utvärderats i kliniska studier på totalt cirka 64 000 patienter, varav cirka 35 000 patienter behandlades med dabigatranetexilat.

Totalt upplevde omkring 22 % av patienterna som fick preventiv behandling av stroke och systemisk embolism vid förmaksflimmer (långtidsbehandling i upp till tre år), 14 % av patienterna som behandlades för DVT/LE och 15 % av patienterna som behandlades förebyggande mot DVT/LE biverkningar.

De händelser som rapporterades oftast var blödningar som förekom hos ca 16,6 % av patienterna med förmaksflimmer som fick förebyggande långtidsbehandling mot stroke och systemisk embolism och hos 14,4 % av de vuxna patienter som behandlades för DVT/LE. Vidare förekom blödning hos 19,4 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande studien, RE-MEDY (vuxna patienter), och hos 10,5 % av patienterna i den DVT/LE-förebyggande RE-SONATE-studien (vuxna patienter).

Eftersom patientpopulationerna för de tre olika indikationerna inte är jämförbara och blödningshändelser drabbar olika organsystem, följer en summerande beskrivning, i tabeller 12-15 nedan, av större blödning och blödning fördelat per indikation.

Större eller allvarlig blödning kan uppstå, även om frekvensen var låg i kliniska studier, och kan oberoende av lokalisering vara invalidiserande, livshotande eller till och med dödlig.

Tabell över biverkningar

Tabell 11 visar biverkningar som identifierats från studier och från uppföljning av läkemedlet efter godkännandet för indikationerna prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med hjärtflimmer, DVT/LE-behandling och förebyggande av DVT/LE. De redovisas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 11: Biverkningar

Organklass/föredragen term	Frekvens	
	Prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer	DVT/LE behandling och förebyggande av DVT/LE
Blodet och lymfsystemet		
Anemi	Vanliga	Mindre vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Trombocytopeni	Mindre vanliga	Sällsynta
Minskat hematokrit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Neutropeni	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Agranulocytos	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Pruritus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Sällsynta	Sällsynta
Angioödem	Sällsynta	Sällsynta

Urtikaria	Sällsynta	Sällsynta
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet		
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodkärl		
Hematom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Blödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Näsblödning	Vanliga	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Buksmäta	Vanliga	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga	Mindre vanliga
Dyspepsi	Vanliga	Vanliga
Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga	Vanliga
Hemorroidblödning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magsår inklusive sår i esofagus	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofagit	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Kräkning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga	Sällsynta
Lever och gallvägar		
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Sällsynta	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		
Hudblödning	Vanliga	Vanliga
Alopeci	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Hemartros	Sällsynta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar		
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Blödning vid injektionsstället	Sällsynta	Sällsynta
Blödning vid kateter	Sällsynta	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Traumatisk blödning	Sällsynta	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Sällsynta	Sällsynta

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningsreaktioner

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användning av dabigatranetexilat vara förknippad med en ökad risk för ockult eller overt blödning från vävnader och organ. Tecknen, symtomen och svårighetsgraden (inklusive dödsfall) varierar enligt blödningens och/eller anemins lokalisering, allvarlighetsgrad och omfattning. I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (t.ex. gastrointestinala, urogenitala) oftare under långtidsbehandling med dabigatranetexilat jämfört med VKA-behandling. Utöver adekvat klinisk övervakning är därmed testning av hemoglobin/hematokrit på laboratorium värdefullt för att påvisa ockult blödning. Risken för blödningar kan vara högre i vissa patientgrupper, t.ex. patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och/eller på samtidig behandling som påverkar hemostas eller starka P-gp-hämmare (se avsnitt Varningar och försiktighet Risk för blödning). Blödningskomplikationer kan manifesteras som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock.

Kända blödningskomplikationer såsom kompartmentsyndrom och akut njursvikt på grund av hypoperfusion och antikoagulantirelaterad nefropati hos patienter med predisponerande riskfaktorer har rapporterats för dabigatranetexilat. Risken för blödning ska därför beaktas vid utvärdering av tillståndet hos alla patienter som får antikoagulationsbehandling. Ett specifikt reverserande läkemedel för dabigatran, idarucizumab, finns tillgängligt för vuxna i händelse av okontrollerad blödning (se avsnitt Överdoserings).

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Tabell 12 visar blödningshändelser fördelat på större blödning och blödning i den pivotala studien som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer.

Tabell 12: Blödningshändelser i en studie som utvärderade prevention av tromboembolisk stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Större blödning	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniell blödning	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinal blödning	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatal blödning	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Mindre blödning	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Blödning av något slag	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Försökspersoner randomiserade till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen eller 150 mg två gånger dagligen hade signifikant lägre risk för livshotande blödning och intrakraniell blödning jämfört med warfarin [$p < 0,05$]. Båda dosstyrkorna av dabigatranetexilat hade också en statistiskt signifikant lägre total blödningsfrekvens. Försökspersoner som randomiserades till dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen hade en signifikant lägre risk för större blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 0,81 [$p =$

0,0027]). Försökspersoner som randomiserades till dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen hade signifikant högre risk för större gastrointestinala blödningar jämfört med warfarin (riskkvot 1,48 [p = 0,0005]). Denna effekt sågs framför allt hos patienter ≥ 75 år.

Den kliniska nyttan av dabigatran i avseendet prevention av stroke och systemisk embolism samt minskad risk för intrakraniell blödning jämfört med warfarin kvarstår för individuella undergrupper, till exempel njurfunktionsnedsättning, ålder, samtidig användning av trombocyttaggregationshämmare eller P-gp-hämmare. Även om vissa patientundergrupper får ökad risk för allvarlig blödning på grund av behandling med ett antikoagulantium, så är den större blödningsrisken med dabigatran orsakad av gastrointestinal blödning, vilket vanligtvis uppstår inom de första 3-6 månaderna efter insättning av behandling med dabigatranetexilat.

Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

Tabell 13 visar blödningshändelser i de poolade pivotala studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE. I de poolade studierna var de primära säkerhetsmåten större blödning, större eller kliniskt relevant blödning samt blödning av något slag, signifikant lägre än för warfarin vid en nominell alfanivå på 5 %.

Tabell 13: Blödningshändelser i studierna RE-COVER och RE-COVER II som utvärderade behandling av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Patienter inkluderade i säkerhetsanalys	2 456	2 462	
Större blödningshändelser	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Större gastrointestinal blödning	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Livshotande blödning	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Blödning av något slag	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Gastrointestinal blödning av något slag	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Blödningshändelser för båda behandlingarna räknades från första intag av dabigatranetexilat eller warfarin efter avslutad parenteral behandling (endast den orala behandlingsperioden). Detta inkluderar alla blödningshändelser som inträffade under behandling med dabigatranetexilat. Alla blödningshändelser som inträffade under warfarinbehandling inkluderades, utom de som inträffade under den period där warfarin- och parenteral behandling överlappade.

Tabell 14 visar blödningar i den pivotala RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Vissa blödningshändelser (större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar; blödning av något slag) var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått dabigatranetexilat i jämförelse med de som fått warfarin.

Tabell 14: Blödningshändelser i RE-MEDY-studien som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin	Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)
Behandlade patienter	1 430	1 426	
Större blödningshändelser	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Intrakraniell blödning	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Kan ej beräknas*
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Blödning av något slag	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Gastrointestinal blödning av något slag	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87, 2,20)
* Risikkvot kan inte uppskattas då händelse inte förekom i någon kohort eller behandling			

Tabell 15 visar blödningshändelser i den pivotala studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE. Frekvensen av kombinationen större blödningar/kliniskt relevanta blödningar samt frekvensen av blödning av något slag var signifikant lägre vid en nominell alfanivå på 5 % hos patienter som fått placebo i jämförelse med de som fått dabigatranetexilat.

Tabell 15: Blödningshändelser i studien RE-SONATE som utvärderade förebyggande av DVT och LE

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo	Risikkvot i jämförelse med placebo (95 % konfidensintervall)
Behandlade patienter	684	659	
Större blödningshändelser	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Intrakraniell blödning	0	0	Kan ej beräknas*
Större gastrointestinal blödning	2 (0,3 %)	0	Kan ej beräknas*
Livshotande blödning	0	0	Kan ej beräknas*
Större blödningshändelser/kliniskt relevanta blödningar	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Blödning av något slag	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Gastrointestinal blödning av något slag	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46, 12,27)
* Risikkvot kan inte uppskattas då det inte fanns någon händelse i någon behandling			

Agranulocytos och neutropeni

Agranulocytos och neutropeni har rapporterats i mycket sällsynta fall under användning av dabigatranetexilat efter godkännandet för försäljning. Eftersom biverkningarna som rapporterats efter godkännandet för försäljning är från en population av obestämd storlek går det inte att fastställa frekvenserna på ett tillförlitligt sätt. Rapporteringsfrekvensen uppskattades som 7 händelser per 1 miljon patientår för agranulocytos och 5 händelser per 1 miljon patientår för neutropeni.

Pediatrik population

Säkerheten för dabigatranetexilat vid behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter studerades i två fas III-studier (DIVERSITY och 1160.108). Totalt behandlades 328 pediatrika patienter med dabigatranetexilat. Patienterna fick ålders- och viktjusterade doser i en åldersanpassad beredning av dabigatranetexilat.

Totalt sett förväntas säkerhetsprofilen hos barn vara densamma som hos vuxna.

Biverkningar drabbade totalt 26 % av de pediatrika patienter som behandlades med dabigatranetexilat för VTE eller för profylax av återkommande VTE.

Tabell över biverkningar

Tabell 16 visar de biverkningar som identifierats från studierna av behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter. De redovisas under olika rubriker för systemorganklass (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 16: Biverkningar

	Frekvens
Organklass/föredragen term	behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter
Blodet och lymfsystemet	
Anemi	Vanliga
Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
Trombocytopeni	Vanliga
Minskat hematokrit	Mindre vanliga
Neutropeni	Mindre vanliga
Agranulocytos	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	
Läkemedelsöverkänslighet	Mindre vanliga
Utslag	Vanliga
Pruritus	Mindre vanliga
Anafylaktisk reaktion	Ingen känd frekvens
Angioödem	Ingen känd frekvens
Urtikaria	Vanliga
Bronkialspasm	Ingen känd frekvens

Centrala och perifera nervsystemet	
Intrakraniell blödning	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hematom	Vanliga
Blödning	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Näsblödning	Vanliga
Hemoptys	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga
Buksmärtor	Mindre vanliga
Diarré	Vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Illamående	Vanliga
Rektalblödning	Mindre vanliga
Hemorroidblödning	Ingen känd frekvens
Magsår inklusive sår i esofagus	Ingen känd frekvens
Gastroesofagit	Mindre vanliga
Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Kräkning	Vanliga
Sväljsvårigheter	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	
Avvikande leverfunktioner/ leverfunktionstest	Ingen känd frekvens
Förhöjt ALAT	Mindre vanliga
Förhöjt ASAT	Mindre vanliga
Förhöjda leverenzymmer	Vanliga
Hyperbilirubinemi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Hudblödning	Mindre vanliga
Alopeci	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Hemartros	Ingen känd frekvens
Njuror och urinvägar	
Urogenital blödning, inklusive hematuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Blödning vid injektionsstället	Ingen känd frekvens
Blödning vid kateter	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer	
Traumatisk blödning	Mindre vanliga
Blödning vid incisionsstället	Ingen känd frekvens

Blödningsreaktioner

I de två fas III-studierna för indikationen behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter drabbades totalt 7 patienter (2,1 %) av en större blödningshändelse, 5 patienter (1,5 %) av en kliniskt relevant icke större blödningshändelse och 75 patienter (22,9 %) av en mindre blödningshändelse. Frekvensen av blödningshändelser var totalt sett högre i den äldsta åldersgruppen (12 till < 18 år: 28,6 %) än i de yngre åldersgrupperna (födseln till < 2 år: 23,3 %; 2 till < 12 år: 16,2 %). Oavsett lokalisering kan en större eller allvarlig blödning leda till funktionsnedsättande, livshotande eller till och med dödligt utfall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Högre doser av dabigatranetexilat än de rekommenderade utsätter patienten för ökad blödningsrisk.

Vid misstanke om en överdosering kan koagulationstester vara av värde för att bedöma blödningsrisken (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Ett kalibrerat kvantitativt dTT-test eller upprepade dTT-mätningar gör det möjligt att förutsäga hur lång tid det tar tills en viss nivå av dabigatran nås (se avsnitt Farmakodynamik) även om ytterligare åtgärder initierats, exempelvis dialys.

Vid för hög nivå av antikoagulation kan behandlingsavbrott av dabigatranetexilat krävas. Eftersom dabigatran huvudsakligen utsöndras via njurarna måste adekvat diures upprätthållas. Eftersom proteinbindningsgraden är låg kan dabigatran dialyseras; från de kliniska studierna finns begränsad klinisk erfarenhet som visar användbarheten av detta tillvägagångssätt (se avsnitt Farmakokinetik).

Hantering av blödningskomplikationer

Om blödningskomplikationer uppträder, måste behandlingen med dabigatranetexilat sättas ut och orsaken till blödningen undersökas. Det är upp till läkaren att utifrån den kliniska situationen avgöra vilken stödjande behandling som är lämplig att sätta in, såsom kirurgisk hemostas och volymersättning.

Vid situationer när snabb reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt krävs hos vuxna patienter finns ett specifikt reverserande läkemedel tillgängligt (idarucizumab) som motverkar dabigatrans farmakodynamiska effekt. Effekt och säkerhet för idarucizumab har inte fastställts hos pediatrika patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Koagulationsfaktorkoncentrat (aktiverat eller icke aktiverat) eller rekombinant faktor VIIa kan beaktas. Det finns vissa experimentella belägg för att dessa läkemedel skulle kunna användas för att reversera dabigatrans antikoagulationseffekt, men data som visar användbarheten i kliniska situationer eller möjlig risk för protrombotiska effekter är dock mycket begränsade. Koagulationstester kan bli otillförlitliga efter administrering av föreslagna koagulationsfaktorkoncentrat. Försiktighet bör iakttas vid tolkning av dessa tester. Administrering av trombocyt koncentrat bör övervägas vid konstaterad trombocytopeni eller då långtidsverkande trombocythämmande läkemedel har använts. All symptomatisk behandling bör ges enligt läkarens bedömning.

Vid större blödningar bör koagulationsexpert konsulteras, om sådan finns tillgänglig.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Dabigatranetexilat är en liten *pro drug*-molekyl utan farmakologisk aktivitet. Efter oral administrering absorberas dabigatranetexilat snabbt och konverteras till dabigatran genom esteraskatalyserad hydrolys i plasma och lever. Dabigatran är en potent, kompetitiv, reversibel direkt trombinhämmare och står för den huvudsakliga aktiviteten i plasma.

Eftersom trombin (serinproteas) möjliggör omvandlingen av fibrinogen till fibrin i koagulationskaskaden, leder hämning av trombin till att utvecklingen av tromboser förhindras. Dabigatran hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocyttaggregation.

Farmakodynamisk effekt

Djurstudier *in vivo* och *ex vivo* har visat antitrombotisk effekt och antikoagulerande aktivitet av dabigatran efter intravenös administrering och av dabigatranetexilat efter oral administrering i olika trombosmodeller på djur.

Det finns ett klart samband mellan plasmakoncentration av dabigatran och graden av antikoagulationseffekt baserat på fas II-studier. Dabigatran förlänger trombintid (TT), ECT och aPTT.

Det kalibrerade kvantitativa testet för utspädd trombintid (dTT) ger en uppskattning av plasmakoncentrationen för dabigatran som kan jämföras mot förväntade plasmakoncentrationer av dabigatran. När det kalibrerade dTT-testet ger en plasmakoncentration av dabigatran vid eller under kvantifieringsgränsen, ska ytterligare koagulationstest som TT, ECT eller aPTT, övervägas.

ECT kan erbjuda en direkt mätning av aktiviteten hos direkta trombinhämmare. aPTT-testet finns allmänt tillgängligt och erbjuder ett ungefärligt utslag på hur kraftig antikoagulationseffekt som uppnåtts med dabigatran. Dock har aPTT-testet begränsad känslighet och är inte lämpat för exakt kvantifiering av antikoagulationseffekt, framför allt inte vid höga plasmakoncentrationer av dabigatran. Även om höga aPTT-värden bör tolkas försiktig tyder ett högt aPTT-värde på en antikoagulationseffekt hos patienten.

Ett allmänt antagande är att dessa mått på antikoagulationsaktivitet kan spegla dabigatrannivåer och kan erbjuda vägledning för bedömning av blödningsrisken, det vill säga att överskridande av den 90:e percentilen av dalvärden för dabigatran eller en koagulationsanalys såsom aPTT uppmätt vid dalvärde anses vara förknippat med en ökad risk för blödning (gränsvärde för aPTT, se avsnitt Varningar och försiktighet, tabell 5).

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller fler riskfaktorer (strokeprevention vid förmaksflimmer)

Geometriskt medeltoppvärde för dabigatrankoncentration i plasma vid steady state mätt omkring 2 timmar efter 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var 175 ng/ml med en spridning från 117-275 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen). Det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt

mot slutet av doseringsintervallet på morgonen (det vill säga 12 timmar efter en kvällsdos på 150 mg dabigatran) var i genomsnitt 91,0 ng/ml, med spridning från 61,0-143 ng/ml (mellan 25:e till 75:e percentilen).

För patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som behandlades med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen för prevention av stroke och systemisk embolism

- var plasmakoncentrationer av dabigatran uppmätt vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) omkring 200 ng/ml för den 90:e percentilen
- motsvarade en ECT-förlängning på 103 sekunder vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) ungefär en trefaldig förhöjning mot övre gräns för normalvärde vid den 90:e percentilen
- motsvarade en aPTT-kvot större än tvåfaldig övre gräns för normalvärde (aPTT-förlängning på omkring 80 sekunder) vid dalvärde (10-16 timmar efter senaste dos) observationer vid den 90:e percentilen

Behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

Hos patienter som behandlades mot DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen, var det geometriska medelvärdet för dalkoncentrationen av dabigatran, mätt inom 10-16 timmar efter dosering , vid slutet av doseringsintervallet (dvs. 12 timmar efter kvällsdosen av 150 mg dabigatran) 59,7 ng/ml med en spridning från 38,6-94,5 ng/ml (25:e-75:e percentilen). För behandling av DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen,

- var plasmakoncentrationen av dabigatran uppmätt vid dalvärdet (10-16 timmar efter senaste dos) omkring 146 ng/ml för den 90:e percentilen
- motsvarade en ECT-förlängning på 74 sekunder vid dalvärdet (10-16 timmar efter senaste dos) ungefär 2,3 gångers förhöjning jämfört med utgångsvärdet vid den 90:e percentilen,
- var aPTT vid dalvärdet (10-16 timmar efter senaste dos) 62 sekunder vid den 90:e percentilen vilket motsvarar 1,8 gånger jämfört med utgångsvärdet.

Hos patienter som behandlades för förebyggande av återkommande DVT och LE med 150 mg dabigatranetexilat två gånger dagligen finns inga farmakokinetiska data tillgängliga.

Klinisk effekt och säkerhet

Etniskt ursprung

Inga kliniskt relevanta etniska skillnader har observerats mellan kaukasier, afroamerikaner, latinamerikaner, japaner eller kineser.

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Klinisk evidens för dabigatrans effekt härrör från RE-LY-studien (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), som var en multicenter, multinationell, randomiserad parallellgruppstudie med två blindade doseringar av dabigatranetexilat (110 mg och 150 mg två

gångar dagligen) jämfört med en öppen studie av warfarin hos förmaksflimmerpatienter med måttlig till hög risk för stroke och systemisk embolism. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen warfarin för att minska förekomsten av det sammansatta effektmåttet stroke och systemisk embolism. Statistisk överlägsenhet analyserades också.

I RE-LY-studien randomiserades totalt 18 113 patienter med en medelålder på 71,5 år och genomsnittlig CHADS2-poäng 2,1. Patientpopulationen var till 64 % män; 70 % var kaukasier och 16 % asiater. För patienter som randomiserats till warfarin var den genomsnittliga procentuella tiden inom terapeutiskt intervall (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (median TTR 67 %).

RE-LY-studien visade att dabigatranetexilat vid dosen 110 mg två gånger dagligen var icke-underlägsen warfarin för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med förmaksflimmer, med en minskad risk för intrakraniell blödning, total blödning och större blödning. Dosen 150 mg två gånger dagligen reducerade risk för ischemisk och hemorragisk stroke, vaskulär död, intrakraniell blödning och total blödning signifikant jämfört med warfarin. Frekvensen större blödning med denna dos var jämförbar med warfarin. Frekvensen för hjärtinfarkt var något ökad med dabigatranetexilat 110 mg eller 150 mg två gånger dagligen jämfört med warfarin (riskkvot 1,29; $p = 0,0929$ respektive 1,27; $p = 0,1240$). Med förbättrad INR-monitorering sågs en minskning av dabigatranetexilat fördelar jämfört med warfarin.

Tabeller 17-19 visar i detalj huvudresultaten i den övergripande populationen:

Tabell 17: Analys av första stroke eller systemisk embolism (primära effektmått) under RE-LY-studietiden.

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Stroke och/eller systemisk embolism			
Incidenser (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-värde för överlägsenhet	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	
% refererar till årlig händelsefrekvens			

Tabell 18: Analys av första händelse av ischemisk eller hemorragisk stroke under RE-LY- studietiden.

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Stroke			
Incidenser (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	

p-värde	0,3553	0,0001	
Systemisk embolism			
Incidenser (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-värde	0,3099	0,1582	
Ischemisk stroke			
Incidenser (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-värde	0,3138	0,0351	
Hemorragisk stroke			
Incidenser (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-värde	0,0001	<0,0001	
% refererar till årlig händelsefrekvens			

Tabell 19 Analys av mortalitet av alla orsaker och kardiovaskulär överlevnad under RE-LY- studietiden.

	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Antal randomiserade patienter	6 015	6 076	6 022
Mortalitet av alla orsaker			
Incidenser (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-värde	0,1308	0,0517	
Vaskulär mortalitet			
Incidenser (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Risikkvot i jämförelse med warfarin (95 % KI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-värde	0,2081	0,0430	
% refererar till årlig händelsefrekvens			

Tabell 20-21 visar resultat av primärt effekt- och säkerhetsmått i relevanta undergrupper:

För de primära effektmåtten stroke och systemisk embolism identifierades inga undergrupper (det vill säga ålder, vikt, kön, njurfunktion, etnicitet etc.) med en avvikande risikkvot jämfört med warfarin.

Tabell 20: Risikkvot och 95 % konfidensintervall för stroke/systemisk embolism fördelat på undergrupper

Effektmått	Dabigatranetexilat	Dabigatranetexilat
------------	--------------------	--------------------

	110 mg två gånger dagligen mot warfarin	150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ och < 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 ≤ och < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ och < 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)

För det primära säkerhetsmålet större blödning fanns en interaktion mellan behandlingseffekt och ålder. Den relativa blödningsrisken för dabigatran i jämförelse med warfarin ökade med åldern. Den relativa risken var högst för patienter ≥75 år. Samtidig användning av trombocyttaggregationshämmarna ASA eller klopidogrel ungefär fördubblar frekvensen av större blödningshändelse för både dabigatranetexilat och warfarin. Det fanns ingen signifikant påverkan på behandlingseffekt för undergrupperna njurfunktion och CHADS2-poäng.

Tabell 21: Riskkvot och 95 % KI för större blödning fördelat på undergrupper

Effektmaß	Dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen mot warfarin	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin
Ålder (år)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ och < 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 ≤ och < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ och < 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)
Användning av ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Användning av klopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (en multicenter, långtids- och förlängningsstudie med dabigatranbehandling hos patienter med förmaksflimmer som slutförde RE-LY-studien)

Förlängningen av RE-LY-studien (RELY-ABLE) gav ytterligare säkerhetsinformation för en kohort av patienter som fortsatte med samma dosering av dabigatranetexilat som i RE-LY-studien. Patienter var lämpliga för RELY-ABLE-studien om de inte avbrutit behandlingen med studieläkemedlet permanent vid det sista besöket i RE-LY-studien. De inkluderade patienterna fortsatte att få samma dubbelblindade dos av dabigatranetexilat som de randomiserats till i RE-LY, i upp till 43 månaders uppföljning efter RE-LY (totalt medelvärde för uppföljning RE-LY + RELY-ABLE var 4,5 år).

5 897 patienter inkluderades, vilket motsvarar 49 % av patienterna som ursprungligen randomiserats till att få dabigatranetexilat i RE-LY-studien och 86 % av alla valbara patienter till RELY-ABLE-studien.

Under de ytterligare 2,5 åren av behandling i RELY-ABLE, med en maximal exponering på över 6 år (total exponering i RE-LY + RELY-ABLE), bekräftades den långsiktiga säkerhetsprofilen för de båda testade doserna av dabigatranetexilat, 110 mg och 150 mg två gånger dagligen. Inga nya säkerhetsfynd observerades. Frekvensen av händelser, inklusive större blödning och andra blödningshändelser, var överensstämmande med de som sågs i RE-LY.

Data från icke-interventionsstudier

I en icke-interventionsstudie (GLORIA-AF) samlades data avseende säkerhet och effekt in prospektivt (i studiens andra fas) hos patienter nyligen diagnostiserade med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) som fick dabigatranetexilat i en verklig miljö. Studien inkluderade 4 859 patienter som fick dabigatranetexilat (55 % behandlade med 150 mg två gånger dagligen, 43 % behandlade med 110 mg två gånger dagligen och 2 % behandlade med 75 mg två gånger dagligen). Patienter följdes upp under 2 år. Genomsnittliga CHADS₂- och HAS-BLED-poäng var 1,9 respektive 1,2. Genomsnittlig uppföljningstid under behandling var 18,3 månader. Större blödning uppkom hos 0,97 per 100 patientår. Livshotande blödning rapporterades hos 0,46 per 100 patientår, intrakraniell blödning hos 0,17 per 100 patientår och gastrointestinal blödning hos 0,60 per 100 patientår. Stroke uppkom hos 0,65 per 100 patientår.

Dessutom var dabigatranetexilat i en icke-interventionsstudie [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] på över 134 000 äldre patienter med NVAF i USA (som gav över 37 500 patientårs uppföljningstid under behandling) (84 % av patienterna behandlade med 150 mg två gånger per dag, 16 % av patienterna behandlade med 75 mg två gånger per dag) associerat med en minskad risk för ischemisk stroke (riskkvot 0,80, 95 % konfidensintervall [KI] 0,67-0,96), intrakraniell blödning (riskkvot 0,34, KI 0,26-0,46) och mortalitet (riskkvot 0,86, KI 0,77-0,96) och ökad risk för gastrointestinal blödning (riskkvot 1,28, KI 1,14-1,44) jämfört med warfarin. Ingen skillnad påvisades för större blödning (riskkvot 0,97, KI 0,88-1,07).

Dessa observationer i verkliga miljöer överensstämmer med den fastställda säkerhets- och effektprofilen för dabigatranetexilat i RE-LY-studien för denna indikation.

Patienter som genomgår kateterablation vid förmaksflimmer

En prospektiv, randomiserad, öppen, explorativ multicenterstudie med blindad, centralt bedömd utvärdering av resultatmått (RE-CIRCUIT) genomfördes på 704 patienter som stod på stabil antikoagulationsbehandling. Studien jämförde oavbruten behandling med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen med oavbruten behandling med INR-justerat warfarin vid kateterablation av paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer. Av de 704 inkluderade patienterna genomgick 317 ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med dabigatran och 318 genomgick ablation av förmaksflimmer med oavbruten behandling med warfarin. Alla patienter genomgick en transesofageal ekokardiografi (TEE) före kateterablation. Det primära resultatet (blödningar som bedöms vara större enligt ISTH-kriterier) förekom hos 5 (1,6 %) patienter i gruppen som fick dabigatranetexilat och hos 22 (6,9 %) patienter i gruppen som fick warfarin (absolut riskskillnad -5,3 %; 95 % KI -8,4, -2,2; p = 0,0009). Det förekom ingen händelse av stroke/systemisk embolism/TIA (kombination) i gruppen som fick dabigatranetexilat, och en händelse (TIA) i gruppen som fick warfarin från tiden för ablation och fram till 8 veckor efter ablation. Denna explorativa studie visade att dabigatranetexilat var associerat med en signifikant reduktion av frekvensen av större blödningshändelser jämfört med INR-justerat warfarin vid ablation.

Patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI) med stentning

En prospektiv, randomiserad, öppen studie med blindat effektmått (PROBE) (fas IIIb) för att utvärdera dubbelterapi med dabigatranetexilat (110 mg eller 150 mg två gånger dagligen) plus klopidogrel eller tikagrelor (P2Y12-antagonist) jämfört med trippelterapi med warfarin (justerad till INR 2,0-3,0) plus klopidogrel eller tikagrelor och acetylsalicylsyra genomfördes på 2 725 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning (RE-DUAL PCI). Patienter randomiserades till dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg två gånger dagligen, dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen eller trippelterapi med warfarin. Äldre patienter utanför USA (≥ 80 år för samtliga länder, ≥ 70 år för Japan) randomiserades till gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg eller till gruppen som fick trippelterapi med warfarin. Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått för större blödningar enligt ISTH:s definition eller kliniskt relevant icke-större blödningshändelse.

Incidensen av det primära effektmåttet var 15,4 % (151 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 26,9 % (264 patienter) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,52; 95 % KI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ för icke-underlägsenhet [non-inferiority] och $p < 0,0001$ för överlägsenhet) och 20,2 % (154 patienter) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 25,7 % (196 patienter) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,72; 95 % KI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ för icke-underlägsenhet och $p = 0,002$ för överlägsenhet). Som del av den deskriptiva analysen var större blödningshändelser enligt TIMI-skalan (Thrombolysis In Myocardial Infarction) lägre i båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat än i gruppen som fick trippelterapi med warfarin: 14 händelser (1,4 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 110 mg jämfört med 37 händelser (3,8 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,37; 95 % KI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) och 16 händelser (2,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat 150 mg jämfört med 30 händelser (3,9 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,51; 95 % KI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Båda grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat hade lägre frekvens av intrakraniell blödning än motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin: 3 händelser (0,3 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 110 mg dabigatranetexilat jämfört med 10 händelser (1,0 %) i gruppen som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,30; 95 % KI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) och 1 händelse (0,1 %) i gruppen som fick dubbelterapi med 150 mg dabigatranetexilat jämfört med 8 händelser (1,0 %) i motsvarande grupp som fick trippelterapi med warfarin (riskkvot 0,12; 95 % KI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Incidensen av effektmåttet som var en kombination av dödsfall, tromboemboliska händelser (hjärntinfarkt, stroke eller systemisk embolism) eller oplanerad revaskularisering i de två grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat tillsammans var icke-underlägsna jämfört med gruppen som fick trippelbehandling med warfarin (13,7 % jämfört med 13,4 %; riskkvot 1,04; 95 % KI: 0,84, 1,29; $p = 0,0047$ för icke-underlägsenhet). Inga statistiska skillnader sågs mellan de enskilda komponenterna i effektmåtten mellan grupperna som fick dubbelterapi med dabigatranetexilat respektive trippelterapi med warfarin.

Denna studie visade att dubbelterapi med dabigatranetexilat och en P2Y12-antagonist signifikant minskar risken för blödning jämfört med trippelbehandling med warfarin, med icke-underlägsenhet för en kombination av tromboemboliska händelser, hos patienter med förmaksflimmer som genomgått en PCI med stentning.

Behandling av DVT och LE hos vuxna (DVT/LE-behandling)

Effekt och säkerhet undersöktes i två multicenter, randomiserade, dubbelblinda, upprepade parallellgruppstudier: RE-COVER och RE-COVER II. Dessa studier jämförde dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen mot warfarin (mål-INR 2,0-3,0) hos patienter med akut DVT och/eller LE. Det främsta syftet med studien var att avgöra om dabigatranetexilat var icke-underlägsen

(non-inferior) warfarin på att minska förekomsten av det primära effektmåttet som var en kombination av återkommande symtomatisk DVT och/eller LE samt relaterade dödsfall inom den 6 månader långa behandlingstiden.

I de poolade RE-COVER och RE-COVER II-studierna randomiserades totalt 5 153 patienter och 5 107 behandlades.

Behandlingstiden med fast dos av dabigatran var 174,0 dagar utan övervakning av koagulationen. För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 60,6 %.

Studierna visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen (non-inferior) warfarin (non-inferiority marginal för RE-COVER och RE-COVER II: 3,6 för skillnad i risk och 2,75 för riskkvot).

Tabell 22: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för de poolade studierna RE-COVER och RE-COVER II

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	2 553	2 554
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % konfidensintervall	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symtomatisk DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % konfidensintervall	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symtomatisk LE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % konfidensintervall	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-relaterade dödsfall	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dödsfall av alla orsaker	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % konfidensintervall	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Förebyggande av DVT och LE hos vuxna (förebyggande av DVT/LE)

Två randomiserade, dubbelblinda parallellgruppstudier utfördes med patienter som tidigare fått antikoagulationsbehandling. I RE-MEDY, en warfarinkontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 3 till 12 månader som hade behov av fortsatt antikoagulationsbehandling och i RE-SONATE, en placebokontrollerad studie, inkluderades patienter som redan behandlats i 6 till 18 månader med vitamin K-hämmare.

Syftet med RE-MEDY-studien var att jämföra säkerhet och effekt hos oralt dabigatranetexilat (150 mg två gånger dagligen) med warfarin (mål-INR 2,0-3,0) för långtidsbehandling och förebyggande av återkommande, symtomatisk DVT och/eller LE. Totalt randomiserades 2 866 patienter och 2 856 patienter behandlades. Behandlingstiden med dabigatranetexilat var mellan 6 och 36 månader (median 534,0 dagar). För patienter som randomiserats till warfarin var mediantiden inom det terapeutiska intervallet (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY-studien visade att behandling med dabigatranetexilat, 150 mg två gånger dagligen, var icke-underlägsen warfarin (non-inferiority-marginal: 2,85 för riskkvot och 2,8 för skillnad i risk).

Tabell 23: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-MEDY-studien

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Warfarin
Behandlade patienter	1430	1426
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Riskkvot i jämförelse med warfarin (95 % konfidensintervall)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferiority-marginal	2,85	
Patienter med händelse vid 18 månader	22	17
Kumulativ risk vid 18 månader (%)	1,7	1,4
Riskskillnad i jämförelse med warfarin (%)	0,4	
95 % konfidensintervall		
non-inferiority-marginal	2,8	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % konfidensintervall	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Symtomatisk DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Symtomatisk LE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % konfidensintervall	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-relaterade dödsfall	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Dödsfall av alla orsaker	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % konfidensintervall	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Syftet med RE-SONATE-studien var att utvärdera om dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förbygga återkommande symtomatisk DVT och/eller LE hos patienter som redan fullföljt 6 till 18 månaders behandling med VKA. Den avsedda behandlingen var 6 månader med dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen utan behov av kontroll.

RE-SONATE-studien visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo på att förbygga återkommande symtomatisk DVT/LE inklusive oförklarlig död, med en riskreduktion från 5,6 % till 0,4 % (relativ riskreduktion på 92 % baserat på riskkvot) under behandlingsperioden ($p < 0,0001$). Samtliga sekundära och känslighetsanalyser av det primära effektmåttet och alla sekundära effektmått visade att dabigatranetexilat var överlägset placebo.

Studien innefattade observationsuppföljning under 12 månader efter avslutad behandling. Efter avslutad behandling med studieläkemedlet kvarstod effekten till uppföljningsperiodens slut, vilket tyder på att den initiala behandlingseffekten av dabigatranetexilat bibehölls. Ingen rebound-effekt observerades. Vid uppföljningsperiodens slut var frekvensen VTE-händelser hos patienter som behandlats med dabigatranetexilat 6,9 % jämfört med 10,7 % i placebogruppen (riskkvot 0,61 (95 % KI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabell 24: Analys av primära och sekundära effektmått (VTE är en kombination av DVT och/eller LE) fram till slutet av perioden efter behandling för RE-SONATE-studien

	Dabigatranetexilat 150 mg två gånger dagligen	Placebo
Behandlade patienter	681	662
Återkommande symtomatisk VTE och VTE-relaterade dödsfall	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Riskkvot i jämförelse med placebo (95 % konfidensintervall)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-värde för överlägsenhet	<0,0001	
Sekundära effektmått		
Återkommande symtomatisk VTE och dödsfall av alla orsaker	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % konfidensintervall	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Symtomatisk DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % konfidensintervall	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Symtomatisk LE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-relaterade dödsfall	0 (0)	0 (0)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Oförklarliga dödsfall	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Dödsfall av alla orsaker	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % konfidensintervall	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Kliniska studier av profylax av tromboembolism hos patienter med hjärklaffproteser

I en fas II-studie undersöktes dabigatranetexilat och warfarin på totalt 252 patienter som nyligen genomgått kirurgiskt byte till mekanisk hjärklaff (det vill säga under den aktuella sjukhusvistelsen) och patienter som för mer än tre månader sedan erhållit en mekanisk hjärklaff. Fler tromboemboliska händelser (framför allt stroke och symtomatiska/asymtomatiska klaffprostembosor) och fler blödningshändelser observerades med dabigatranetexilat än med warfarin. Hos patienter i tidig postoperativ fas förekom större blödning framför allt som hemorragisk perikardiell utgjutning, speciellt hos patienter som påbörjade dabigatranbehandling tidigt efter hjärtklaffsbytet (det vill säga på tredje dagen) (se avsnitt Kontraindikationer).

Pediatrik population

Prevention av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för dabigatranetexilat för alla grupper av den pediatrika populationen för indikationen prevention av stroke eller systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Studien DIVERSITY utfördes för att visa effekt och säkerhet för dabigatranetexilat jämfört med standardvård (SOC) för behandling av VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Studien var utformad som en öppen, randomiserad non-inferiority-studie med parallella grupper. De rekryterade patienterna randomiserades enligt ett 2:1-schema till antingen en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat (doser justerade på basis av ålder och vikt) eller SOC bestående av lågmolekylärt heparin (LMWH) eller vitamin K-antagonister (VKA) eller fondaparinux (1 patient 12 år gammal). Det primära effektmåttet var ett kombinerat effektmått som bestod av patienter med komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitet relaterad till VTE. Exklusionskriterier inkluderade aktiv meningit, encefalit och intrakraniell abscess.

Totalt randomiserades 267 patienter. Av dessa behandlades 176 patienter med dabigatranetexilat och 90 patienter enligt SOC (1 randomiserad patient behandlades inte). 168 patienter var 12 till under 18 år gamla, 64 patienter var 2 till under 12 år och 35 patienter var yngre än 2 år.

Av de 267 randomiserade patienterna uppfyllde 81 patienter (45,8 %) i dabigatranetexilatgruppen och 38 patienter (42,2 %) i SOC-gruppen kriterierna för det sammansatta primära effektmåttet (komplett trombupplösning, frånvaro av återkommande VTE och frånvaro av mortalitetrelaterad VTE).

Motsvarande skillnad i frekvens visade non-inferiority för dabigatranetexilat mot SOC. Överensstämmande resultat observerades också generellt i alla undergrupper: det fanns inga signifikanta skillnader i behandlingseffekt mellan undergrupperna indelade efter ålder, kön, region och förekomst av vissa riskfaktorer. För de tre olika åldersstrata var andelen patienter som uppfyllde det primära effektmåttet i dabigatranetexilat- respektive SOC-gruppen 13/22 (59,1 %) och 7/13 (53,8 %) för patienter från födseln till <2 år, 21/43 (48,8 %) och 12/21 (57,1 %) för patienter i åldern 2 till <12 år, och 47/112 (42,0 %) och 19/56 (33,9 %) för patienter i åldern 12 till <18 år.

Blödningar som bedöms vara större blödning rapporterades hos 4 patienter (2,3 %) i dabigatranetexilatgruppen och hos 2 patienter (2,2 %) i SOC-gruppen. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i tiden till första större blödningshändelse. Trettioåtta patienter (21,6 %) i dabigatranetexilatarmen och 22 patienter (24,4 %) i SOC-armen hade någon händelse som bedömdes som blödning, varav de flesta

kategoriserades som mindre. Det kombinerade effektmåttet blödningshändelse som bedöms vara större blödning eller kliniskt relevant, icke-större blödning (under behandling) rapporterades hos 6 (3,4 %) patienter i dabigatranetexilatgruppen och hos 3 (3,3 %) patienter i SOC-gruppen.

En öppen, enarmad multicenterstudie i fas III med prospektiv säkerhetskohort (1160.108) utfördes för att bedöma dabigatranetexilats säkerhet som profylax av återkommande VTE hos pediatrika patienter från födseln till under 18 års ålder. Patienter som behövde ytterligare antikoagulationsbehandling på grund av förekomst av en klinisk riskfaktor efter slutförd initial behandling för bekräftad VTE (under minst 3 månader) eller efter att ha slutfört studien DIVERSITY kunde inkluderas i studien. Lämpliga patienter fick ålders- och viktbaseerade doser av en åldersanpassad beredning (kapslar, dragerat granulat eller oral lösning) av dabigatranetexilat tills den kliniska riskfaktorn inte längre förelåg eller upp till maximalt 12 månader. Studiens primära effektmått inkluderade återinsjuknande i VTE, större och mindre blödningshändelser och mortalitet (totalt och relaterad till trombotiska eller tromboemboliska händelser) vid 6 och 12 månader. Utfallshändelserna bedömdes av en oberoende, blindad bedömningskommitté.

Totalt skrevs 214 patienter in i studien, varav 162 patienter i åldersstratum 1 (från 12 till under 18 års ålder), 43 patienter i åldersstratum 2 (från 2 till under 12 år) och 9 patienter i åldersstratum 3 (från födseln till under 2 års ålder). Under behandlingsperioden återinsjuknade 3 patienter (1,4 %) i VTE som bedömdes som bekräftad VTE inom de första 12 månaderna efter behandlingsstart.

Blödningshändelser som bedömdes som bekräftade under behandlingsperioden rapporterades hos 48 patienter (22,5 %) inom de första 12 månaderna. Majoriteten av blödningshändelserna var mindre blödningshändelser. Hos 3 patienter (1,4 %) inträffade en större blödningshändelse som bedömdes som bekräftad inom de första 12 månaderna. Hos 3 patienter (1,4 %) rapporterades bekräftad kliniskt relevant, icke-större blödning inom de första 12 månaderna. Inga dödsfall inträffade under behandlingsperioden. Under behandlingsperioden utvecklade 3 patienter (1,4 %) posttrombotiskt syndrom (PTS) eller försämring av PTS inom de första 12 månaderna.

Farmakokinetik

Efter oral administrering omvandlas dabigatranetexilat snabbt och fullständigt till dabigatran, som är den aktiva formen i plasma. Klyvning av dabigatranetexilat (prodrug) genom esteraskatalyserad hydrolys till den aktiva formen dabigatran är den dominerande metabola reaktionen. Absolut biologisk tillgänglighet av dabigatran efter oral tillförelse av dabigatranetexilat var ca 6,5 %.

Efter oral administrering av dabigatranetexilat till friska frivilliga försökspersoner, karaktäriseras den farmakokinetiska profilen av dabigatran i plasma av en snabb ökning av plasmakoncentrationen och C_{max} uppnåddes inom 0,5 till 2,0 timmar efter administrering.

Absorption

En studie som utvärderade post-operativ absorption av dabigatranetexilat, 1-3 timmar efter operation, visade relativt långsam absorption jämfört med friska frivilliga försökspersoner samt en jämn plasmakoncentration-tid-profil utan höga maximala plasmakoncentrationer. Maximal plasmakoncentration uppnåddes 6 timmar efter administrering under en postoperativ period på grund av bidragande faktorer såsom anestesi, gastrointestinal pares och kirurgiska effekter oberoende av läkemedlets orala beredningsform. Ytterligare en studie visade att långsam och fördröjd absorption vanligen endast förekommer på operationsdagen. Påföljande dagar var absorptionen av dabigatran snabb med maximal plasmakoncentration 2 timmar efter administrering.

Föda påverkar inte den biologiska tillgängligheten av dabigatranetexilat, men fördröjer tiden till maximal plasmakoncentration med 2 timmar.

C_{\max} och AUC var proportionella mot dosen.

När pellets tas utan kapselhöljet kan den orala biotillgängligheten öka med 75 % efter en singeldos och med 37 % vid steady state jämfört med att ta läkemedlet i kapseln av hydroxypropylmetylcellulosa (HPMC). För att undvika oavsiktlig ökning av biotillgängligheten av dabigatranetexilat ska HPMC-kapslar inte öppnas vid klinisk användning (se avsnitt Dosering).

Distribution

Låg (34-35 %) koncentrationsoberoende bindning till humana plasmaproteiner observerades. Distributionsvolymen för dabigatran, 60-70 l, överstiger den totala mängden kroppsvätska, vilket tyder på måttlig distribution av dabigatran till vävnaderna.

Metabolism

Metabolism och utsöndring av dabigatran studerades efter en intravenös singeldos av radioaktivt märkt dabigatran till friska frivilliga manliga försökspersoner. Efter en intravenös dos, eliminerades den radioaktivitet som härrörde från dabigatran framförallt via urinen (85 %). Utsöndring via faeces motsvarade 6 % av den administrerade dosen. Totalt återfanns 88-94 % av radioaktiviteten från den givna dosen 168 timmar efter dosering.

Dabigatran konjugeras till farmakologiskt aktiva acylglukuronider. Fyra positionsisomerer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acylglukuronid förekommer, var och en motsvarar mindre än 10 % av total dabigatran i plasma. Spår av andra metaboliter kunde endast detekteras med högradigt känsliga analysmetoder. Dabigatran elimineras främst i oförändrad form i urin, med en hastighet av ca 100 ml/min vilket motsvarar den glomerulära filtrationshastigheten.

Eliminering

Plasmakoncentrationen av dabigatran uppvisade en biexponentiell nedgång med en genomsnittlig terminal halveringstid på 11 timmar hos friska äldre försökspersoner. Efter upprepade doser observerades en terminal halveringstid på omkring 12-14 timmar. Halveringstiden var oberoende av dosen. Halveringstiden är förlängd om njurfunktionen är nedsatt vilket framgår av tabell 25.

Särskilda patientgrupper

Njurinsufficiens

I fas I-studier var exponeringen (AUC) för dabigatran efter oral administrering av dabigatranetexilat ca 2,7 gånger högre hos vuxna försökspersoner med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min) än hos de utan njurinsufficiens.

Hos ett mindre antal vuxna försökspersoner med svår njurinsufficiens (kreatininclearance mellan 10 och 30 ml/min) var exponeringen (AUC) för dabigatran ca 6 gånger högre och halveringstiden ca 2 gånger längre än hos en population utan njurinsufficiens (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Tabell 25: Halveringstid av totalt dabigatran hos friska försökspersoner och försökspersoner med nedsatt njurfunktion

Glomerulär filtrationshastighet (CrCL) [ml/min]	gMedel (gCV %; intervall) halveringstid [h]
-------------------------------------------------	---------------------------------------------

> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50- ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30- ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Dessutom utvärderades dabigatranexponering (vid dalvärde och toppvärde) i en prospektiv öppen, randomiserad farmakokinetisk studie på patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) och svårt nedsatt njurfunktion (definierad som kreatininclearance [CrCL] 15-30 ml/min) som fick dabigatranetexilat 75 mg två gånger dagligen.

Denna regim ledde till ett geometriskt medelvärde för dalkoncentrationen på 155 ng/ml (gCV på 76,9 %), mätt omedelbart före administrering av nästa dos och till ett geometriskt medeltoppvärde på 202 ng/ml (gCV på 70,6 %) mätt två timmar efter administrering av den senaste dosen.

Dabigatran clearance via hemodialys undersöktes hos 7 vuxna patienter med terminal njursvikt (ESRD) utan förmaksflimmer. Dialysen utfördes med dialyshastigheten 700 ml/min under fyra timmar och med blodflöden på antingen 200 ml/min eller 350-390 ml/min. Detta ledde till att 50 % respektive 60 % av dabigatrankoncentrationerna avlägsnades. Mängden substans som avlägsnas genom dialys är proportionell mot blodflödet upp till en blodflödes hastighet på 300 ml/min. Dabigatrans antikoagulerande aktivitet minskade med minskande plasmakoncentrationer och PK/PD-förhållandet påverkades inte av denna procedur.

Median CrCL i RE-LY-studien var 68,4 ml/min. Nära hälften (45,8 %) av patienterna i RE-LY hade CrCL >50-<80 ml/min. Patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min) hade plasmakoncentrationer av dabigatran som var i genomsnitt 2,29 och 1,81 gånger högre före respektive efter dos jämfört med patienter utan njurfunktionsnedsättning (CrCL ≥80 ml/min).

Median CrCL i RE-COVER-studien var 100,3 ml/min. 21,7 % av patienterna hade mild njurfunktionsnedsättning (CrCL >50-<80 ml/min) och 4,5 % hade måttlig njurfunktionsnedsättning (CrCL mellan 30 och 50 ml/min). Patienter med mild och måttlig njurfunktionsnedsättning hade vid steady state i medel 1,7 respektive 3,4 gånger högre plasmakoncentrationer av dabigatran före dos jämfört med patienter med CrCL >80 ml/min. I RE-COVER II fanns liknande värden för CrCL.

Median CrCL var 99,0 ml/min respektive 99,7 ml/min i RE-MEDY- och RE-SONATE-studierna. 22,9 % respektive 22,5 % av patienterna hade CrCL >50-<80 ml/min och 4,1 % respektive 4,8 % hade CrCL mellan 30 och 50 ml/min i RE-MEDY och RE-SONATE-studierna.

Äldre patienter

Specifika farmakokinetiska fas I-studier av äldre personer visade ökad AUC med 40-60 % och ökad C_{max} med mer än 25 % jämfört med unga personer.

Ålderns påverkan på dabigatranexponering bekräftades i RE-LY-studien med en omkring 31 % högre dalkoncentration för patienter ≥75 år och med omkring 22 % lägre dalnivå för patienter < 65 år jämfört med patienter mellan 65 och 75 år (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Det var ingen skillnad i exponering för dabigatran hos 12 vuxna personer med måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh B) jämfört med 12 kontroller (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Kroppsvikt

Dalvärden för dabigatrankoncentrationer var omkring 20 % lägre hos vuxna patienter med en kroppsvikt på >100 kg jämfört med 50-100 kg. Majoriteten (80,8 %) av försökspersonerna låg i intervallet ≥ 50 kg och <100 kg där ingen klar skillnad observerades (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet). Begränsade kliniska data för vuxna patienter <50 kg är tillgängliga.

Kön

För kvinnliga förmaksflimmerpatienter var dalvärden och koncentrationer efter dos i genomsnitt 30 % högre. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Dosering).

Etniskt ursprung

Inga kliniskt relevanta etniska skillnader mellan kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter observerades med avseende på dabigatrans farmakokinetik och farmakodynamik.

Pediatrik population

Oral administrering av dabigatranetexilat enligt doseringsalgoritmen resulterade i exponering inom det intervall som observerades hos vuxna med DVT/LE. Baserat på den poolade analysen av farmakokinetiska data i studierna DIVERSITY och 1160.108 var de observerade geometriska medelvärdena för dalexponeringar 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml och 99,1 ng/ml hos pediatrika VTE- patienter i åldern 0 till <2 år, 2 till <12 år respektive 12 till <18 år.

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktionsstudier *in vitro* visade inte någon hämning eller induktion av de viktigaste isoenzymerna i cytokrom P450. Detta har bekräftats genom *in vivo*-studier med friska frivilliga försökspersoner, som inte visade någon interaktion mellan dabigatran och följande aktiva substanser: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (P-gp-transportinteraktion) och diklofenak (CYP2C9).

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

De effekter som observerades i allmäntoxicitetsstudierna orsakades av förstärkta farmakodynamiska effekter av dabigatran.

En effekt på fertiliteten hos honorna observerades som minskat antal implantationer och ökat antal preimplantationsförluster vid 70 mg/kg (5 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter). Vid doser som var toxiska för mödrarna (5-10 gånger högre nivå än plasmaexponering hos patienter), minskade fostrens kroppsvikt och livsduglighet samtidigt som ett ökat antal variationer hos fostren observerades hos råttan och kanin. I pre- och post-natalstudien observerades ökad fostermortalitet vid doser som var toxiska för mödrarna (vid en dos motsvarande 4 gånger högre plasmaexponering än vad som observerats hos patienter).

I en toxicitetsstudie utförd på juvenil Han Wistar-råtta var mortalitet associerad med blödningshändelser vid ungefär samma exponeringar vid vilka blödning sågs hos vuxna djur. Hos både vuxna och juvenila råttor ansågs mortalitet vara relaterad till överdriven farmakologisk aktivitet av dabigatran i förening med den mekaniska påverkan som djuren utsattes för under dosering och hantering. Data från den juvenila toxicitetsstudien tydde varken på ökad toxicitetskänslighet eller någon toxicitet som var specifik för juvenila djur.

I livslånga toxikologistudier på råttor och mus fanns det ingen evidens för någon karcinogen potential vid dabitratandoser upp till maximalt 200 mg/kg.

Dabigatran, den aktiva delen av dabigatranetexilatmesilat, är svårnedbrytbart i miljön.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje hård kapsel innehåller 150 mg dabigatranetexilat (som mesilat).

Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapseln

Vinsyra

Hydroxietylcellulosa

Talk

Hypromellos

Kapselhölje

Indigokarmin

Kaliumklorid

Karragenan

Titandioxid

Hypromellos

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för dabigatran är framtagen av företaget Boehringer Ingelheim för Pradaxa

Miljörisk: Användning av dabigatran har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Dabigatran bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Dabigatran har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 0.18 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1296,64 kg Dabigatran (corresponding to 1990,27 kg Dabigatran etexilate mesilate, total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 100 µg/L

The PNEC has been derived from the lowest NOEC of 1.0 mg/L in crustaceans (*Daphnia magna*, 21d, mortality). An assessment factor of 10 is used based on the availability of three long-term NOEC values for three trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (I)..

Algae (Green algae, *Scenedesmus subspicatus*) (OECD 201)(II):

NOEC 72h (growth inhibition) = 10.4 mg/L (solubility limit)

Crustacean (Water flea, *Daphnia magna*):

Chronic toxicity (OECD 211)(II)

NOEC 21d (mortality) = 1.0 mg/L

LOEC 21d (mortality) = 3.1 mg/L

Fish (Zebrafish, *Danio rerio*)(OECD 210, GLP) (II):

Chronic toxicity (OECD 210)

NOEC 35d (survival of larvae and juvenile fish) = 3.5 mg/L

LOEC 35d (survival of larvae and juvenile fish) = 10.5 mg/L

Other ecotoxicity data

No inhibition of activated sludge was observed at concentrations up to 1000 mg/L (OECD 209) (II).

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.18/100 = 1.8 \times 10^{-3}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Dabigatran etexilate has been considered to result in insignificant environmental risk".

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Based on structural similarities to other compounds ("read-across"), Dabigatran is not expected to readily biodegrade (II)

Inherent degradability:

No data

Simulation studies:

The result of an OECD 308 study on Dabigatran indicated that the substance will disappear rapidly from aerobic aquatic systems (river and pond), mainly via binding to sediment and formation of several minor metabolites (III). Within 14 days, the amount of radioactivity in the water phase decreased to 17.8% and 19.7% for river and pond, respectively. At the end of incubation, 101 days, the corresponding values were 3.9% and 5.8%, respectively, of the applied radioactivity. DT50 values of 3.65 and 3.19 days were calculated for the river and the pond system, respectively. Once in the sediment, Dabigatran slowly degraded into minor metabolites. After extraction using acetonitrile/water (8:2 v/v) the level of Dabigatran in the sediment extracts was low, ranging from 3.4 - 6.4% in the river system and 1.3 - 2.9% in the pond system, respectively, throughout the 101 day incubation period. Thereafter it further declined and after 101 days Dabigatran was no longer extractable from the pond sediment and accounted for only 3.1% in the river sediment. The amount of non-extractable radioactivity was very high for both test system. Due to the very low amounts of extractable Dabigatran present in the sediment, its half-life could not be calculated for this compartment. Using harsh acidic extraction (acetonitrile/0.1M HCL; 1:1 v/v) under reflux conditions the level of extractable Dabigatran increased from 5% (river) and 1% (pond) on day 1 to 37% and 20.5%, respectively, on day 101.

Abiotic degradation

Hydrolysis: In a Boehringer Ingelheim standardized in-house method Dabigatran in aqueous solutions at various pH values and at elevated temperatures (60°C) underwent substantial hydrolytic decomposition. Hydrolysis was pH dependent and occurred in acidic and basic solutions whereas under neutral conditions the hydrolysis was much reduced (II).

Photolysis: After 22 hours of light irradiation (320-800 nm at 250 W/m²) in a suntest according to ICH the total amount of impurities was 8.2% (II).

Justification of chosen degradation phrase:

Dabigatran lacks data on biotic degradation however QSAR data suggest that Dabigatran is not readily biodegradable. Data on abiotic degradation suggest that the substance does not undergo substantial hydrolysis at neutral pH or photolysis. However, an OECD Guideline 308 study showed, in accordance with FASS criteria (IV), 50% dissipation times (DT₅₀) of \leq 32 days, where Dabigatran rapidly and strongly binds to sediment. Extraction with acetonitrile/water did not significantly affect the amount of extractable substance, though extraction with acetonitrile/HCL under reflux conditions did increase the amount of extractable substance, however this is not considered environmentally relevant. Based on these data Dabigatran etexilate is considered "degraded in the environment".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

A log K_{ow} of < -2.2 at pH 7 was determined for Dabigatran in an OECD 107 study with no pH dependency between pH 5 to 9 (II).

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Based on the data showing an n-octanol/water partition coefficient of < -2.2 Dabigatran etexilate is considered to have "low potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

A human ADME study using ¹⁴C-labelled Dabigatran etexilate demonstrated that following oral exposure Dabigatran etexilate is rapidly and almost completely metabolized to its active form Dabigatran (II). Dabigatran is by far the dominant form excreted in urine and faeces with only minor amounts of metabolites found.

PBT/vPvB assessment

Dabigatran etexilate is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

References

I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment.

II. Boehringer Ingelheim Environmental Assessment Dabigatran Etexilate

http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf

III. Boehringer Ingelheim Internal Report U06-0223.

IV. FASS (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se, Guidance for pharmaceutical companies.

http://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Blisters:

Får inte förvaras över 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel.

Hård kapsel med ljusblå, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel i storlek 0 (cirka 22 mm), fylld med benvita till gulaktiga pellets.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 150 mg Hård kapsel med ljusblå, ogenomskinlig överdel och vit, ogenomskinlig underdel i storlek 0 (cirka 22 mm), fylld med benvita till gulaktiga pellets.

60 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

180 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*