

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pradaxa 75 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een harde capsule bevat 75 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat).  
Hulpstoffen: Een harde capsule bevat 2 microgram zonnegeel (E110).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Capsules met opdruk, met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en roomkleurige, ondoorzichtige onderste capsulehelft, maat 2, gevuld met gelige pellets. Op de bovenste capsulehelft staat het logo van Boehringer Ingelheim afgebeeld, op de onderste capsulehelft staat "R75".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE)

#### Patiënten na een electieve knieervangende operatie

De aanbevolen dosis Pradaxa is eenmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. De orale behandeling dient binnen 1-4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden te worden gestart met 1 capsule, en dient daarna gedurende 10 dagen te worden voortgezet met 2 capsules eenmaal daags.

#### Patiënten na een electieve heupvervangende operatie

De aanbevolen dosis Pradaxa is eenmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. De orale behandeling dient binnen 1-4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden te worden gestart met 1 capsule, en dient daarna gedurende 28-35 dagen te worden voortgezet met 2 capsules eenmaal daags.

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

#### Verminderde nierfunctie

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

Er is weinig klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL) 30-50 ml/min). Deze patiënten dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. De aanbevolen dosis is 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voor de start van de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.).

#### Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran etexilaat en amiodaron, kinidine of verapamil gebruiken, dient de dosering verlaagd te worden tot 150 mg Pradaxa, ingenomen als eenmaal per dag 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen Pradaxa en deze geneesmiddelen op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie die gelijktijdig worden behandeld met dabigatran etexilaat en verapamil, dient een verlaging van de dosering tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Oudere patiënten

Er is weinig klinische ervaring bij oudere patiënten (> 75 jaar). Deze patiënten dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. De aanbevolen dosis is 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij oudere patiënten (>75 jaar) dient voor de start van de behandeling met Pradaxa de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal de bovengrens van normaal (upper limit of normal (ULN)), waren uitgesloten van klinisch onderzoek, waarbij de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa niet aangeraden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Gewicht

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

#### Geslacht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2).

### Omzetting van de behandeling

#### *Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia*

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

#### *Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa*

Dabigatran etexilaat dient 0 tot 2 uur voordat de volgende dosis van de andere behandeling gepland was gegeven te worden, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) (zie rubriek 4.5).

### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pradaxa bij pediatrische patiënten voor de indicatie primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knie vervangende operatie hebben ondergaan.

Gebruik van Pradaxa bij kinderen jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### Gemiste dosis

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

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

### Wijze van toediening

Pradaxa capsules moeten in hun geheel worden ingenomen met water, met of zonder voedsel. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min)
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Orgaanlaesies met het risico op bloedingen
- Spontane of farmacologisch verminderde hemostase
- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus (zie rubriek 4.5)

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 ULN, waren uitgesloten van klinisch onderzoek waarbij de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa niet aanbevolen bij deze populatie.

## Risico op bloedingen

Net als bij alle antistollingsmiddelen dient dabigatran etexilaat met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling met dabigatran. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

Factoren, zoals een verminderde renale functie (30-50 ml/min CrCL), leeftijd  $\geq 75$  jaar, een laag lichaamsgewicht  $< 50$  kg of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil), zijn gerelateerd aan verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel of een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) als de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux, waarvoor behandeling met een protonpompremmer (PPI) of een histamine-2-blokker (H<sub>2</sub>-blokker) nodig is, verhoogt de kans op een gastro-intestinale bloeding. De toediening van een protonpompremmer kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Het bloedingsrisico kan verhoogd zijn bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet medisch toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen van bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Pradaxa, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Tabel 1 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding verhogen.

Farmacodynamische en -kinetische factoren	Leeftijd $\geq 75$ jaar
Factoren, die de dabigatranplasmaconcentraties verhogen	<u>Belangrijk:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)</li><li>• Gelijktijdig gebruik van P-glycoproteïneremmers</li></ul> <u>Minder belangrijk:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Laag lichaamsgewicht (<math>&lt; 50</math> kg)</li></ul>
Farmacodynamische interacties	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acetylsalicylzuur</li><li>• NSAID</li><li>• Clopidogrel</li><li>• SSRI's of SNRI's</li></ul>
Aandoeningen / ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen</li><li>• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes</li><li>• Actieve maag- of darmzweren</li><li>• Recente gastro-intestinale bloeding</li><li>• Recent biot of groot trauma</li><li>• Recente intracraniale bloeding</li><li>• Operatie aan hersenen, ruggenmerg of oog</li><li>• Bacteriële endocarditis</li></ul>

Het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran kan nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te voorkomen bij aanvullende risicofactoren.

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. Bij patiënten met bloedingen of met een verhoogd risico op bloedingen kan de aPTT-test nuttig zijn voor het bepalen van een overmatige antistollingsactiviteit. Echter, de aPTT-test heeft een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige meting van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoge aPTT-waarden moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Indien nodig kunnen meer gevoelige kwantitatieve testen, zoals gekalibreerde verdunnings Trombinetijd (dTT), worden uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

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

Er zijn weinig gegevens over patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Indien ernstige bloedingen optreden moet de behandeling worden gestopt en de bron van de bloeding worden onderzocht (zie rubriek 4.9).

Middelen die het risico op bloedingen verhogen, mogen niet tegelijkertijd met Pradaxa worden ingenomen, of moeten met grote voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 4.5).

#### Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van dabigatran verlagen; deze dienen daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

#### Operaties en ingrepen

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

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

#### Preoperatieve fase

Tabel 2 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures.

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Staak dabigatran voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50- < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30- < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

Indien een acute ingreep noodzakelijk is, dient de behandeling met dabigatran etexilaat tijdelijk gestaakt te worden. Indien mogelijk dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien dit niet mogelijk is, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep.

### Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

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

### Postoperatieve patiënten met een verhoogd risico op bloedingen

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een matige nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubrieken 4.4. en 5.1). Hervat de behandeling nadat volledige hemostase is bereikt.

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

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

### Operatieve behandeling van een heupfractuur

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

### Kleurstoffen

Pradaxa harde capsules bevatten de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende middelen

De volgende behandelingen zijn niet onderzocht en kunnen de kans op bloedingen verhogen in combinatie met het gebruik van Pradaxa: ongefractioneerde heparines (UFH), heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) en heparinederivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, sulfapyrazon, rivaroxaban en vitamine K-antagonisten (VKA's) (zie rubriek 4.4).

Ongefractioneerde heparine (UFH) kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Clopidogrel: In een fase I-studie met jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreleffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 of 600 mg clopidogrel werden de  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur: Het effect van gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en acetylsalicylzuur op het risico van bloedingen werd onderzocht bij patiënten met atriumfibrilleren in een fase II-studie waarbij op gerandomiseerde wijze gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur werd toegepast. Op basis van

logistische regressie-analyse kan gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).

NSAID's: Van NSAID's, kortdurend gegeven als peri-operatieve pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran als warfarine. Vanwege het risico op bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen (zie rubriek 4.4).

Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's): Het gelijktijdig gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatran etexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3-daagse behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatran etexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatran etexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling in vergelijking met een behandeling met alleen dabigatran etexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het carry-over effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

#### Interacties verbonden aan het metabole profiel van dabigatran etexilaat en dabigatran

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

#### Interacties met transporters

##### *P-glycoproteïneremmers*

Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van sterke P-glycoproteïneremmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet medisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij andere sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ketoconazol: Ketoconazol verhoogde de totale AUC<sub>0-∞</sub> en C<sub>max</sub>-waardes van dabigatran met respectievelijk 138% and 135% na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en met respectievelijk 153% en 149% na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags. Ketoconazol had geen invloed op de tijd tot piekwaarde, eindhalfwaarde- en gemiddelde verblijftijd (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Amiodaron: Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metabooliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C<sub>max</sub> van dabigatran namen respectievelijk met ongeveer 60% en 50% toe. Het onderliggende mechanisme van deze interactie is niet volledig opgehelderd. Met het oog op de lange

halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten die behandeld worden ter preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een heup- of knieervangende operatie moet de dosis worden verlaagd tot 150 mg Pradaxa, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag, bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en amiodaron (zie rubriek 4.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met amiodaron en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Kinidine: Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. Dabigatran etexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran werden verhoogd met respectievelijk gemiddeld 53% en 56% bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten die behandeld worden ter preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een heup- of knieervangende operatie moet de dosis worden verlaagd tot 150 mg Pradaxa, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag, bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en kinidine (zie rubriek 4.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met kinidine en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Verapamil: Bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de  $C_{max}$  en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en het verapamilpreparaat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilpreparaat met directe afgifte toegediend 1 uur voor inname van dabigatran etexilaat (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 180% en AUC van ongeveer 150%). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 90% en AUC van ongeveer 70%) of bij toediening van meerdere doses verapamil (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 60% en AUC van ongeveer 50%).

Daarom is nauwgezette medische controle (daarbij lettend op verschijnselen van het optreden van bloedingen of anemie) nodig wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met verapamil. Bij patiënten met een normale nierfunctie na een heup- of knieervangende operatie, die gelijktijdig dabigatran etexilaat en verapamil krijgen, dient de dosis Pradaxa te worden verminderd tot dagelijks 150 mg, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie die gelijktijdig worden behandeld met dabigatran etexilaat en verapamil, dient een verlaging van de dosering tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met verapamil en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (toename  $C_{max}$  van ongeveer 10% en AUC van ongeveer 20%). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur (zie rubriek 4.4).

Clarithromycine: Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een toename van de AUC van ongeveer 19% en  $C_{max}$  van ongeveer 15% waargenomen zonder problemen wat betreft de klinische veiligheid. Bij patiënten die dabigatran krijgen, kan echter een klinisch relevante interactie niet worden uitgesloten als dabigatran gecombineerd wordt met claritromycine. Daarom dient nauwgezet toezicht te worden gehouden wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met claritromycine, in het bijzonder wat betreft het optreden van bloedingen, speciaal bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek verricht met de volgende krachtige P-glycoproteïneremmers, maar op basis van in-vitroresultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht: itraconazol, tacrolimus en ciclosporine zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische of in-vitrotestresultaten beschikbaar voor posaconazol, dat niet wordt aanbevolen voor gelijktijdige behandeling met Pradaxa. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Pradaxa en dronedaron, en de gelijktijdige toediening hiervan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran en dit dient daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Rifampicine: Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5% en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.

#### Andere geneesmiddelen die P-glycoproteïne beïnvloeden

Proteaseremmers, waaronder ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

#### P-glycoproteïnesubstraat

Digoxine: in een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, waarbij Pradaxa tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinische relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

#### Co-medicatie met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)

In de RE-LY studie verhoogden SSRI's en SNRI's het bloedingsrisico in alle behandelde groepen.

#### pH van de maag

Pantoprazol: bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met Pradaxa toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van Pradaxa niet te verminderen.

Ranitidine: de toediening van ranitidine samen met Pradaxa had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Pradaxa bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Vruchtbare vrouwen dienen te voorkomen dat zij tijdens de behandeling met dabigatran etexilaat zwanger worden. Zwangere vrouwen dienen niet met Pradaxa te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van Pradaxa op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient te worden gestopt met borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

In totaal werden 10.084 patiënten met ten minste 1 dosis van het geneesmiddel behandeld in 4 actief gecontroleerde VTE-preventie-onderzoeken. Van deze patiënten werden er 5419 behandeld met dagelijks 150 of 220 mg Pradaxa, terwijl 389 patiënten dagelijks een dosis lager dan 150 mg ontvingen en 1168 patiënten dagelijks een dosis kregen van meer dan 220 mg.

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

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

### Bijwerkingen

In tabel 3 worden bijwerkingen geclassificeerd naar systeemorgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg	Dabigatran etexilaat 220 mg
Aantal patiënten behandeld	2737	2682
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Anemie	Vaak	Vaak
Trombocytopenie	Soms	Soms
Verlaagd hemoglobine	Vaak	Vaak

SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg	Dabigatran etexilaat 220 mg
Verlaagd hematocriet	Soms	Soms
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms
Urticaria	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Intracraniale bloeding	Soms	Soms
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Hematomen	Soms	Soms
Bloedingen	Soms	Soms
Wondbloeding	Soms	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak
Rectale bloeding	Soms	Soms
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms
Buikpijn	Vaak	Vaak
Diarree	Vaak	Vaak
Dyspepsie	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Vaak	Vaak
Gastro-intestinale zweer	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms
Dysfagie	Soms	Soms
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Toegenomen alanine-aminotransferase (ALT)	Soms	Soms
Toegenomen aspartaat-aminotransferase (AST)	Soms	Soms
Abnormale leverfunctie / leverfunctietest	Vaak	Vaak
Verhoogde leverenzymen	Soms	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms	Soms
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Huidbloeding	Soms	Soms
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Hemartrose	Soms	Soms
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Hematurie	Soms	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden	Zelden
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		

SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg	Dabigatran etexilaat 220 mg
Bloeding op de plaats van incisie	Soms	Soms
Traumatische bloeding	Soms	Soms
Postprocedurele hematomen	Soms	Soms
Postprocedurele bloeding	Soms	Soms
Postoperatieve anemie	Soms	Soms
Postprocedurele afscheiding	Soms	Soms
Wondvocht	Soms	Soms
<b>Chirurgische en medische verrichtingen</b>		
Wonddrainage	Zelden	Zelden
Postprocedurele drainage	Zelden	Zelden

## Bloedingen

In tabel 4 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar VTE-preventie.

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

De definitie van majeure bloedingen gedurende de RE-NOVATE- en RE-MODEL-studies waren als volgt:

- fatale bloeding
- een groter dan verwachte klinisch manifeste bloeding gepaard gaand met een groter dan verwachte daling van het hemoglobine van  $\geq 20$  g/l (overeenkomend met 1,24 mmol/l)
- een groter dan verwachte klinisch manifeste bloeding leidend tot een groter dan verwachte transfusie van  $\geq 2$  eenheden packed cells of volledig bloed
- symptomatische retroperitoneale, intracranieële, intra-oculaire of intraspinale bloeding
- bloeding die leidt tot het staken van de behandeling
- bloeding die leidt tot een heroperatie

Objectief testen was nodig bij een retroperitoneale bloeding (echografie of CAT-scan) en bij een intracranieële en intraspinale bloeding (CAT- of MRI-scan).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met Pradaxa vereisen. Er is geen specifiek antidotum voor dabigatran. Bij bloedingscomplicaties dient de behandeling te worden stopgezet en moet de oorzaak van het bloeden worden achterhaald. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume dienen naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

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

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

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

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek.

De meetkundig gemiddelde steady-state (na dag 3) piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 220 mg dabigatran etexilaat, was 70,8 ng/ml, met een bereik van 35,2-162 ng/ml (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiel bereik). De meetkundig gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 24 uur na een dosis van 220 mg dabigatran), was gemiddeld 22,0 ng/ml, met een bereik van 13,0-35,7 ng/ml (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiel bereik) (zie rubriek 4.4).

Bij gebruik van de dTT-test zijn dabigatrandalconcentraties boven 200 ng/ml, gemeten na toediening van 150 mg tweemaal per dag (10-16 uur na de voorgaande dosis), geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

#### Etnische afkomst

Er zijn geen klinische relevante verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, negroïde, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

#### Klinische onderzoeken naar profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na grote gewrichtsvervangende operaties

In 2 grote, gerandomiseerde, dubbelblinde dosisbevestigingsonderzoeken met parallelle groepen, kregen patiënten die een electieve grote orthopedische operatie ondergingen (één onderzoek bij knievervangende operatie en één onderzoek bij heupvervangende operatie) 75 mg of 110 mg Pradaxa binnen 1-4 uur na de operatie, en daarna vervolgens dagelijks 150 mg of 220 mg, wanneer hemostase was vastgesteld, of enoxaparine 40 mg op de dag voorafgaand aan de operatie en vervolgens dagelijks na de operatie. In het RE-MODEL-onderzoek (knievervanging) duurde de behandeling 6 – 10 dagen en in het RE-NOVATE-onderzoek (heupvervanging) 28 – 35 dagen. In totaal werden respectievelijk 2076 (knie) en 3494 (heup) patiënten behandeld.

Het samengestelde primaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit het totale aantal VTE (inclusief pulmonale embolie (PE), proximale en distale DVT, zowel symptomatische of asymptomatische ontdekt tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle oorzaken.

Het samengestelde secundaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit ernstige VTE (inclusief pulmonale embolie (PE) en proximale DVT, zowel symptomatische of asymptomatische ontdekt tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle VTE-gerelateerde oorzaken, en wordt beschouwd als klinisch meer relevant.

De resultaten van beide onderzoeken lieten zien dat het antitrombotische effect van Pradaxa 220 mg en 150 mg statistisch niet ondergeschikt is aan dat van enoxaparine op het gebied van totaal aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken. De geschatte gemiddelde incidentie van ernstige VTE en aan VTE gerelateerde mortaliteit voor de 150 mg dosering was iets slechter dan die voor enoxaparine (tabel 5). Betere resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij het gemiddelde iets beter was dan dat voor enoxaparine (tabel 5).

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

Er waren in fase 3-klinische onderzoeken geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen mannen en vrouwen.

In de onderzochte patiëntenpopulatie van RE-MODEL en RE-NOVATE (5539 behandelde patiënten) had 51% van de patiënten gelijktijdig hypertensie, 9% diabetes, 9% een coronaire vaatziekte en 20% een anamnese met veneuze insufficiëntie. Geen van deze aandoeningen vertoonde invloed op de effecten van dabigatran op VTE-preventie of de mate van bloeding.

Gegevens voor het belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteitseindpunt waren homogeen voor wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt en zijn weergegeven in tabel 5.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 6.

Gegevens voor vastgestelde ernstige bloedingseindpunten zijn in tabel 7 hieronder weergegeven.

Tabel 5: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

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

Tabel 6: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

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

Tabel 7: Belangrijke bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Dabigatran etexilaat 220 mg	Dabigatran etexilaat 150 mg	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
Behandelde patiënten N	1146	1163	1154
Aantal MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knie)			
Behandelde patiënten N	679	703	694
Aantal MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pradaxa voor preventie van trombo-embolische aandoeningen bij de toegekende indicatie in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt dabigatran etexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatran etexilaat in de werkzame stof dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van Pradaxa was ongeveer 6,5%.

Na orale toediening van Pradaxa aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de  $C_{max}$  wordt bereikt.

### Absorptie

In een onderzoek waarin de postoperatieve absorptie van dabigatran etexilaat 1-3 uur na de operatie werd geëvalueerd, werd een relatief langzame absorptie aangetoond vergeleken met de absorptie bij gezonde vrijwilligers, met een gelijkmatig plasmaconcentratie-tijdprofiel zonder hoge piekplasmaconcentraties. De piekplasmaconcentraties worden 6 uur na toediening bereikt in een postoperatieve periode als gevolg van factoren als anesthesie, gastro-intestinale parese en effecten van de operatie ongeacht het preparaat van het

orale geneesmiddel. In een aanvullend onderzoek is aangetoond dat langzame en vertraagde absorptie gewoonlijk alleen voorkomt op de dag van de operatie. Op de volgende dagen wordt dabigatran snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 2 uur na toediening van het geneesmiddel worden bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van dabigatran etexilaat maar vertraagt het moment waarop de piekplasmaconcentratie wordt bereikt met 2 uur.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn vergeleken met het referentie-capsulepreparaats als de pellets worden ingenomen zonder de hypromellose (HPMC) capsulewand. Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatran etexilaat te voorkomen. Daarom moet patiënten worden geadviseerd de capsule niet te openen en niet alleen de pellets in te nemen (bv. gestrooid over voedsel of in een drank) (zie rubriek 4.2).

### Distributie

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

$C_{max}$  en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve waren dosisproportioneel. Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 8.

### Metabolisme en eliminatie

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

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

### Speciale populaties

#### Nierinsufficiëntie

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

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

Tabel 8: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie.

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCL) [ml/min]	Geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

#### Oudere patiënten

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

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

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Lichaamsgewicht

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

#### Geslacht

Blootstelling aan de werkzame stof in de studies naar primaire preventie van veneuze trombo-embolie was ongeveer 40-50% hoger bij vrouwen. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

#### Etnische oorsprong:

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

#### Farmacokinetische interacties

In tegenstelling tot dabigatran is de pro-drug dabigatran etexilaat een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne. Daarom is co-medicatie met P-glycoproteïne transporterremmers (amiodaron, verapamil, claritromycine, kinidine en ketoconazol) en inductoren (rifampicine) onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Vulling van de capsules

- Tartaarzuur
- Acacia
- Hypromellose
- Dimeticon 350
- Talk
- Hydroxypropylcellulose

#### Capsulewand

- Carrageenan
- Kaliumchloride
- Titaniumdioxide
- Indigokarmijn (E132)
- Zonnegeel (E110)
- Hypromellose
- Gezuiverd water

#### Zwarte drukinkt

- Schellak
- N-butylalcohol
- Isopropylalcohol
- Industrieel gemethyleerde alcohol
- Zwart ijzeroxide (E172)
- Gezuiverd water
- Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking en fles: 3 jaar

Na openen van de fles dient het product binnen 4 maanden te worden gebruikt

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### Fles

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dozen met 1, 3 of 6 blisterverpakkingen (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking. De blister bestaat uit een aluminium afsluitfolie met een coating van polyvinylchloride-polyvinylacetaat copolymeer acrylaat (PVCAC acrylaat) die in contact staat met het product en een aluminium bodemfolie met polyvinylchloride (PVC) die in contact staat met het product.

Polypropyleen fles met schroefdop met 60 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Wanneer Pradaxa capsules uit de blisterverpakking worden gehaald dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De harde capsules dienen uit de blisterstrip gehaald te worden door de folie aan de achterzijde te verwijderen.
- De harde capsules mogen niet door de folie van de blisterverpakking gedrukt worden.
- Verwijder de folie pas als u een harde capsule gaat innemen.

Wanneer een harde capsule uit de fles wordt genomen dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De schroefdop gaat open door te drukken en draaien.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/08/442/001  
EU/1/08/442/002  
EU/1/08/442/003  
EU/1/08/442/004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

13 april 2012

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pradaxa 110 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een harde capsule bevat 110 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat).  
Hulpstoffen: Een harde capsule bevat 3 microgram zonnegeel (E110).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Capsules met opdruk, met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en roomkleurige, ondoorzichtige onderste capsulehelft, maat 1, gevuld met gelige pellets. Op de bovenste capsulehelft staat het logo van Boehringer Ingelheim afgebeeld, op de onderste capsulehelft staat "R110".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen met één of meer van de volgende risicofactoren:

- CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese
- Linkerventrikel ejectiefractie < 40%
- Symptomatisch hartfalen,  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- 75 jaar en ouder
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE)

#### Patiënten na een electieve knievervangende operatie

De aanbevolen dosis Pradaxa is eenmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. De orale behandeling dient binnen 1 – 4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden te worden gestart met 1 capsule, en dient daarna gedurende 10 dagen te worden voortgezet met 2 capsules eenmaal daags.

#### Patiënten na een electieve heupvervangende operatie

De aanbevolen dosis Pradaxa is eenmaal daags 220 mg, ingenomen als 2 capsules van 110 mg. De orale behandeling dient binnen 1- 4 uur nadat de operatie heeft plaatsgevonden te worden gestart met 1 capsule, en dient daarna gedurende 28- 35 dagen te worden voortgezet met 2 capsules eenmaal daags.

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

#### Verminderde nierfunctie

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

Er is weinig klinische ervaring bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30 – 50 ml/min). Deze patiënten dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. De aanbevolen dosis is 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Voor de start van de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.).

#### Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran etexilaat en amiodaron, kinidine of verapamil gebruiken, dient de dosering verlaagd te worden tot 150 mg Pradaxa eenmaal per dag ingenomen als 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen Pradaxa en deze geneesmiddelen op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie die gelijktijdig worden behandeld met dabigatran etexilaat en verapamil, dient een verlaging van de dosering tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Oudere patiënten

Er is weinig klinische ervaring bij oudere patiënten (> 75 jaar). Deze patiënten dienen met voorzichtigheid behandeld te worden. De aanbevolen dosis is 150 mg per dag, ingenomen als 2 capsules van 75 mg (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij oudere patiënten (>75 jaar) dient voor de start van de behandeling met Pradaxa de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal de bovengrens van normaal (upper limit of normal (ULN)), waren uitgesloten van klinisch onderzoek, waarbij de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Gewicht

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

### Geslacht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2).

### Omzetting van de behandeling

#### *Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia*

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

#### *Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa*

Dabigatran etexilaat dient 0 tot 2 uur voordat de volgende dosis van de andere behandeling gepland was gegeven te worden, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH) (zie rubriek 4.5).

### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pradaxa bij pediatrische patiënten voor de indicatie primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knie vervangende operatie hebben ondergaan.

Gebruik van Pradaxa bij kinderen jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### Gemiste dosis

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

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

### Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren

De aanbevolen dagelijkse dosis Pradaxa is 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. De behandeling dient voor lange tijd te worden voortgezet.

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

### Oudere patiënten

Patiënten in de leeftijd van 75 tot 80 jaar dienen behandeld te worden met een dagelijkse dosis van 300 mg, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Een dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule

van 110 mg tweemaal per dag, kan per individu overwogen worden, ter beoordeling van de arts, als het trombo-embolisch risico laag is en het bloedingsrisico hoog (zie rubriek 4.4).

Patiënten van 80 jaar en ouder dienen behandeld te worden met een dagelijkse dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, in verband met een verhoogde kans op bloedingen bij deze populatie.

Omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij oudere patiënten (>75 jaar) dient voor de start van de behandeling met Pradaxa de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie tenminste één maal per jaar te worden bepaald, of vaker indien nodig in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicatie, enz.) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Patiënten met risico op bloedingen

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

Bij patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan een dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, overwogen worden i.v.m. het verhoogde risico op majeure gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Verminderde nierfunctie

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

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde (CrCL 50 - ≤ 80 ml/min) nierfunctie. Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min) is de aanbevolen dosis Pradaxa ook 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Voor patiënten met een hoog bloedingsrisico dient echter een verlaging van de dosis naar 220 mg Pradaxa ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Voor de start van de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling.

Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie tenminste één maal per jaar te worden bepaald of vaker indien nodig in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicatie, enz.).

#### Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

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

Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran etexilaat en verapamil gebruiken, dient de dosis verlaagd te worden tot 220 mg Pradaxa, ingenomen als tweemaal per dag één capsule van 110 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen Pradaxa en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

### Gewicht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet medisch toezicht wordt aangeraden bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

### Geslacht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2).

### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal de bovengrens van normaal (upper limit of normal (ULN)), waren uitgesloten van klinisch onderzoek waarbij de preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Omzetting van de behandeling

#### *Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia*

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

#### *Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa*

Dabigatran etexilaat dient gegeven te worden 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) (zie rubriek 4.5).

#### *Omzetten van Pradaxa-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA)*

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

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, begin 3 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA

#### *Omzetten van Vitamine K-antagonisten (VKA) op Pradaxa*

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de Internationale geNormaliseerde Ratio (INR) < 2,0 is kan dabigatran etexilaat gegeven worden.

### Cardioversie

Patiënten kunnen dabigatran etexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pradaxa bij pediatrische patiënten voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen.

Gebruik van Pradaxa bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Gemiste dosis

Een vergeten dosis dabigatran etexilaat kan nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de gemiste dosis overgeslagen te worden.

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

#### Wijze van toediening

Pradaxa capsules moeten in hun geheel worden ingenomen met water, met of zonder voedsel. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min)
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Orgaanlaesies met het risico op bloedingen
- Spontane of farmacologisch verminderde hemostase
- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 ULN waren uitgesloten van klinisch onderzoek waarbij de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie ofwel de preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa niet aanbevolen bij deze populatie.

#### Risico op bloedingen

Net als bij alle antistollingsmiddelen dient dabigatran etexilaat met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling met dabigatran. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

Factoren, zoals een verminderde renale functie (30-50 ml/min CrCL), leeftijd  $\geq$  75 jaar, een laag lichaamsgewicht < 50 kg of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil), zijn gerelateerd aan verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

In een studie naar preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijkingen, werd dabigatran gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen, wat statistisch significant was bij 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag. Dit

verhoogde risico werd waargenomen bij oudere patiënten ( $\geq 75$  jaar). Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel of een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) als de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux, waarvoor behandeling met een protonpompremmer (PPI) of een histamine-2-blokker ( $H_2$ -blokker) nodig is, verhoogt de kans op een gastro-intestinale bloeding. Bij deze patiënten met atriumfibrilleren dient een dosis van 220 mg dabigatran, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, overwogen te worden, en de aanbevelingen voor de dosering in rubriek 4.2 dienen opgevolgd te worden. De toediening van een protonpompremmer kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Het bloedingsrisico kan verhoogd zijn bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet medisch toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen van bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Pradaxa, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Tabel 1 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding verhogen.

Farmacodynamische en -kinetische factoren	Leeftijd > 75 jaar
Factoren, die de dabigatranplasma'spiegels verhogen	<p><u>Belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)</li> <li>• Gelijktijdig gebruik van P-glycoproteïneremmers</li> </ul> <p><u>Minder belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laag lichaamsgewicht (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Farmacodynamische interacties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylzuur</li> <li>• NSAID</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• SSRI's of SNRI's</li> </ul>
Aandoeningen / ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen</li> <li>• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes</li> <li>• Actieve maag- of darmzweren</li> <li>• Recente gastro-intestinale bloeding</li> <li>• Recent biopt of groot trauma</li> <li>• Recente intracraniële bloeding</li> <li>• Operatie aan hersenen, ruggenmerg of oog</li> <li>• Bacteriële endocarditis</li> </ul>

Het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran kan nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te voorkomen bij aanvullende risicofactoren.

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. Bij patiënten met bloedingen of met een verhoogd risico op bloedingen kan de aPTT-test nuttig zijn voor het bepalen van een overmatige antistollingsactiviteit. Echter, de aPTT-test heeft een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoge aPTT-waarden moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Indien nodig kunnen meer gevoelige kwantitatieve testen, zoals gekalibreerde trombinetijdverdunding (dTT), worden uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

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

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Indien ernstige bloedingen optreden moet de behandeling worden gestopt en de bron van de bloeding worden onderzocht (zie rubriek 4.9).

Middelen die het risico op bloedingen verhogen, mogen niet tegelijkertijd met Pradaxa worden toegediend, of moeten met grote voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.5).

### Gebruik van fibrinolytische middelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

### Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van dabigatran verlagen; deze dienen daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

### Operaties en ingrepen

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

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

### Preoperatieve fase

Tabel 2 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures.

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Stak dabigatran voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

Indien een acute ingreep noodzakelijk is, dient de behandeling met dabigatran etexilaat tijdelijk gestaakt te worden. Indien mogelijk dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien dit niet mogelijk is, kan het bleedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bleedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep (voor cardioversie, zie rubriek 4.2).

### Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

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

#### Postoperatieve patiënten met een verhoogd risico op bloedingen

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een matige nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubrieken 4.4. en 5.1). Hervat de behandeling nadat volledige hemostase is bereikt.

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

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

#### Operatieve behandeling van een heupfractuur

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

#### Myocardinfarct

In het fase 3-onderzoek RE-LY (zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van een myocardinfarct respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag, dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag en warfarine, een toename in het relatieve risico voor dabigatran van 29% en 27% ten opzichte van warfarine. Ongeacht de behandeling werd het hoogste absolute risico op een myocardinfarct waargenomen bij de volgende subgroepen, met een vergelijkbaar relatief risico: patiënten met een myocardinfarct in de anamnese, patiënten van 65 jaar en ouder met diabetes dan wel coronair vaatlijden, patiënten met een linkerventrikel ejectiefractie < 40%, patiënten met een matige nierfunctie. Verder werd een verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig ook clopidogrel of acetylsalicylzuur plus clopidogrel gebruikten.

#### Kleurstoffen

Pradaxa harde capsules bevatten de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende middelen

De volgende behandelingen zijn niet onderzocht en kunnen de kans op bloedingen verhogen in combinatie met het gebruik van Pradaxa: ongefractioneerde heparines (UFH), heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) en heparine derivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, sulfinyprazon, rivaroxaban en vitamine K-antagonisten (VKA's) (zie rubriek 4.4).

Ongefractioneerde heparine (UFH) kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Clopidogrel: In een fase I-studie met jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de  $AUC_{t,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als

gevolg van het clopidogreeffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 of 600 mg clopidogrel werden de  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4) (zie ook de subrubriek over acetylsalicylzuur hieronder).

Acetylsalicylzuur: Het effect van gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en acetylsalicylzuur op het risico van bloedingen werd onderzocht bij patiënten met atriumfibrilleren in een fase II-studie waarbij op gerandomiseerde wijze gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur werd toegepast. Op basis van logistische regressie-analyse kan gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).

Op basis van de gegevens uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is opgemerkt dat gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur of clopidogrel en dabigatran etexilaat, bij doseringen van 110 mg of 150 mg tweemaal per dag, het risico op majeure bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). De hogere incidentie van bloedingen bij acetylsalicylzuur en clopidogrel co-medicatie werd ook waargenomen met warfarine.

NSAID's: Van NSAID's, kortdurend gegeven als peri-operatieve pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik verhoogden NSAID's in de RE-LY-studie het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran als warfarine. Vanwege het risico op bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen (zie rubriek 4.4).

Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's): Het gelijktijdig gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatran etexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3-daagse behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatran etexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatran etexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling in vergelijking met een behandeling met alleen dabigatran etexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het carry-over effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

#### Interacties verbonden aan het metabole profiel van dabigatran etexilaat en dabigatran

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

#### Interacties met transporters

##### *P-glycoproteïneremmers*

Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van sterke P-glycoproteïneremmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet medisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij andere sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

**Ketoconazol:** Ketoconazol verhoogde de totale  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$ -waarden van dabigatran met respectievelijk 138% and 135% na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en met respectievelijk 153% en 149% na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags. Ketoconazol had geen invloed op de tijd tot piekwaarde, terminale halfwaarde- en gemiddelde verblijftijd (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

**Amiodaron:** Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metaboliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de  $C_{max}$  van dabigatran namen respectievelijk met ongeveer 60% en 50% toe. Het onderliggende mechanisme van deze interactie is niet volledig opgehelderd. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten die behandeld worden ter preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een heup- of knieervangende operatie moet de dosis worden verlaagd tot 150 mg Pradaxa, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag, bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en amiodaron (zie rubriek 4.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met amiodaron en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

**Kinidine:** Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. Dabigatran etexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran werden verhoogd met respectievelijk gemiddeld 53% en 56% bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten die behandeld worden ter preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen na een heup- of knieervangende operatie moet de dosis worden verlaagd tot 150 mg Pradaxa, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag, bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en kinidine (zie rubriek 4.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met kinidine en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

**Verapamil:** Bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de  $C_{max}$  en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en het verapamilpreparaat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilpreparaat met directe afgifte toegediend 1 uur voor inname van dabigatran etexilaat (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 180% en AUC van ongeveer 150%). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 90% en AUC van ongeveer 70%) of bij toediening van meerdere doses verapamil (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 60% en AUC van ongeveer 50%).

Daarom is nauwgezette medische controle (daarbij lettend op verschijnselen van het optreden van bloedingen of anemie) nodig wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met verapamil. Bij patiënten met een normale nierfunctie na een heup- of knieervangende operatie, die gelijktijdig dabigatran etexilaat en verapamil krijgen, dient de dosis Pradaxa te worden verminderd tot dagelijks 150 mg, ingenomen als 2 capsules van 75 mg eenmaal per dag. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie die gelijktijdig worden behandeld met dabigatran etexilaat en verapamil, dient een verlaging van de dosering tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Voor patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijking, die behandeld worden ter voorkoming van CVA en systemische embolie, die gelijktijdig dabigatran etexilaat en verapamil krijgen, moet de dosis Pradaxa worden verminderd tot 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag (zie rubriek 4.2).

Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met verapamil en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (toename  $C_{\max}$  van ongeveer 10% en AUC van ongeveer 20%). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur (zie rubriek 4.4).

Claritromycine: Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) met dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een toename van de AUC van ongeveer 19% en  $C_{\max}$  van ongeveer 15% waargenomen zonder problemen wat betreft de klinische veiligheid. Bij patiënten die dabigatran krijgen, kan echter een klinisch relevante interactie niet worden uitgesloten als dabigatran gecombineerd wordt met claritromycine. Daarom dient nauwgezet toezicht te worden gehouden wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met claritromycine en in het bijzonder wat betreft het optreden van bloedingen, speciaal bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek verricht met de volgende krachtige P-glycoproteïneremmers, maar op basis van in-vitroresultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht: itraconazol, tacrolimus en ciclosporine zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische of in-vitrotestresultaten beschikbaar voor posaconazol, dat niet wordt aanbevolen voor gelijktijdige behandeling met Pradaxa. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Pradaxa en dronedaron, en gelijktijdige toediening hiervan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran en dit dient daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Rifampicine: Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5% en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.

#### Andere geneesmiddelen die P-glycoproteïne beïnvloeden

Proteaseremmers, waaronder ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers, beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

#### P-glycoproteïnesubstraat

Digoxine: in een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, waarbij Pradaxa tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinische relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

## Co-medicatie met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)

In de RE-LY studie verhoogden SSRI's en SNRI's het bloedingsrisico in alle behandelde groepen.

### pH van de maag

Pantoprazol: bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met Pradaxa toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van Pradaxa niet te verminderen.

Ranitidine: de toediening van ranitidine samen met Pradaxa had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Pradaxa bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Vruchtbare vrouwen dienen te voorkomen dat zij tijdens de behandeling met dabigatran etexilaat zwanger worden. Zwangere vrouwen dienen niet met Pradaxa te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van Pradaxa op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient te worden gestopt met borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

In totaal werden 10.084 patiënten met ten minste 1 dosis van het geneesmiddel behandeld in 4 actief gecontroleerde VTE-preventie-onderzoeken. Van deze patiënten werden er 5419 behandeld met dagelijks

150 of 220 mg Pradaxa, terwijl 389 patiënten dagelijks een dosis lager dan 150 mg ontvingen en 1168 patiënten dagelijks een dosis kregen van meer dan 220 mg.

In de kernstudie, waarbij onderzoek werd verricht naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, werd dabigatran etexilaat gerandomiseerd over een totaal van 12.091 patiënten. Van deze patiënten werden er 6.059 behandeld met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag en 5.983 met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag.

In totaal ondervond ongeveer 9% van de patiënten behandeld na electieve heup- of knie-operatie (korte-termijnbehandeling gedurende maximaal 42 dagen) en 22% van de patiënten met atriumfibrilleren behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie (lange-termijnbehandeling gedurende maximaal 3 jaar) bijwerkingen.

De meest gemelde bijwerkingen zijn bloedingen. Deze kwamen in totaal voor bij ongeveer 14% van de patiënten, die gedurende korte termijn behandeld werden na electieve heup- of knieervangende operaties, en bij 16,5% van de patiënten met atriumfibrilleren, die behandeld werden ter preventie van CVA en systemische embolie.

Omdat de patiëntenpopulaties behandeld voor de 2 indicaties niet vergelijkbaar zijn en bloedingsovervallen verdeeld zijn over meerdere systeem/orgaanklassen (SOC), is de samenvattende beschrijving van majeure en andere bloedingen opgedeeld per indicatie en weergegeven in onderstaande tabellen 4 en 5.

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

### Bijwerkingen

In tabel 3 worden bijwerkingen, die zijn vastgesteld bij onderzoek naar primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie en naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, geclassificeerd naar systeemorgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100, <1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000, <1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie		Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
Aantal patiënten behandeld	2737	2682	5983	6059
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				
Anemie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Vaak	Vaak	Soms	Soms
Trombocytopenie	Soms	Soms	Soms	Soms
Verlaagd hematocriet	Soms	Soms	Zelden	Zelden
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms	Soms	Soms
Urticaria	Zelden	Zelden	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Zeer zelden

	Primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie		Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>				
Intracraniale bloeding	Soms	Soms	Soms	Soms
<b>Bloedvataandoeningen</b>				
Hematomen	Soms	Soms	Soms	Soms
Bloedingen	Soms	Soms	Soms	Soms
Wondbloeding	Soms	Soms	-	-
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				
Epistaxis	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms	Soms	Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>				
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Buikpijn	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Diarree	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Dyspepsie	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Rectale bloeding	Soms	Soms	Soms	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms	Soms	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer	Soms	Soms	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Soms	Soms	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms	Soms	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms	Soms	Soms
Dysfagie	Soms	Soms	Soms	Soms
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
Toegenomen alanine-aminotransferase (ALT)	Soms	Soms	Soms	Soms
Toegenomen aspartaat-aminotransferase (AST)	Soms	Soms	Soms	Soms
Abnormale leverfunctie / leverfunctietest	Vaak	Vaak	Vaak	Vaak
Verhoogde leverenzymen	Soms	Soms	Zelden	Zelden
Transaminasen verhoogd	Soms	Soms	-	-
Hyperbilirubinemie	Soms	Soms	Zelden	Zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>				
Huidbloeding	Soms	Soms	Soms	Soms
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>				
Hemartrose	Soms	Soms	Zelden	Zelden
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				
Hematurie	Soms	Soms	Soms	Soms
Urogenitale bloeding	-	-	Soms	Vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>				
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden	Zelden	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden	Zelden	-	-

	Primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie		Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 150 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>				
Traumatische bloeding	Soms	Soms	-	-
Postprocedurele hematomen	Soms	Soms	-	-
Postprocedurele bloeding	Soms	Soms	-	-
Postoperatieve anemie	Soms	Soms	-	-
Postprocedurele afscheiding	Soms	Soms	-	-
Wondvocht	Soms	Soms	-	-
Bloeding op de plaats van incisie	Soms	Soms	Soms	Soms
<b>Chirurgische en medische verrichtingen</b>				
Wonddrainage	Zelden	Zelden	-	-
Postprocedurele drainage	Zelden	Zelden	-	-

#### Preventie van veneuze trombo-embolie

##### Bloedingen

In tabel 4 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar VTE-preventie.

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

De definitie van majeure bloedingen gedurende de RE-NOVATE- en RE-MODEL-studies waren als volgt:

- fatale bloeding
- een groter dan verwachte klinisch manifeste bloeding gepaard gaand met een groter dan verwachte daling van het hemoglobine van  $\geq 20$  g/l (overeenkomend met 1,24 mmol/l)
- een groter dan verwachte klinisch manifeste bloeding leidend tot een groter dan verwachte transfusie van  $\geq 2$  eenheden packed cells of volledig bloed
- symptomatische retroperitoneale, intracranieële, intra-oculaire of intraspinale bloeding
- bloeding die leidt tot het staken van de behandeling
- bloeding die leidt tot een heroperatie

Objectief testen was nodig bij een retroperitoneale bloeding (echografie of CAT-scan) en bij een intracranieële en intraspinale bloeding (CAT- of MRI-scan).

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren

Bloedingen

Tabel 5 vertoont voorvallen van bloeding opgedeeld in majeure en andere bloedingen in de kernstudie naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren.

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Majeure bloeding	342 (2,87%)	399 (3,32%)	421 (3,57%)
Intracraniële bloeding	27 (0,23%)	38 (0,32%)	90 (0,76%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,14%)	186 (1,57%)	125 (1,07%)
Fatale bloeding	23 (0,19%)	28 (0,23%)	39 (0,33%)
Mineure bloeding	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Alle bloedingen	1.754 (14,74%)	1.993 (16,56%)	2.166 (18,37%)

Bloedingen werden gedefinieerd als majeur wanneer zij voldeden aan één of meer van de volgende criteria:

- Bloeding gerelateerd aan een afname in hemoglobine van ten minste 20 g/l of leidend tot een transfusie van ten minste 2 eenheden bloed of packed cells.
- Symptomatische bloeding in een kritische zone of orgaan: intra-oculaire, intracraniële, intraspinale of intramusculaire bloeding met compartimentsyndroom, retroperitoneale bloeding, bloeding in de gewrichten of pericardiale bloeding.

Majeure bloedingen werden geclassificeerd als levensbedreigend indien zij voldeden aan één of meer van de volgende criteria:

- Fatale bloeding;
- Symptomatische intracraniële bloeding;
- Afname in hemoglobine van ten minste 50 g/l;
- Transfusie van ten minste 4 eenheden bloed of packed cells;
- Een bloeding gepaard gaand met hypotensie die het gebruik van intraveneuze inotrope middelen vereist;
- Een bloeding die chirurgisch ingrijpen noodzakelijk maakte.

Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag of 150 mg tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op levensbedreigende bloedingen en intracraniële bloedingen in vergelijking met patiënten die behandeld werden met warfarine [ $p < 0,05$ ]. Beide doseringen dabigatran etexilaat gaven ook een statistisch significant lagere totale incidentie van bloedingen. Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op majeure bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (hazard ratio 0,80 [ $p = 0,0026$ ]). Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant hoger risico op majeure gastro-intestinale bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (hazard ratio 1,47 [ $p = 0,0008$ ]). Dit effect werd voornamelijk waargenomen bij patiënten  $\geq 75$  jaar.

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

## Myocardinfarct

Bij het RE-LY-onderzoek, steeg, in vergelijking met warfarine, de jaarlijkse incidentie van een myocardinfarct voor dabigatran etexilaat van 0,64% (warfarine) naar 0,82% (dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag) / 0,81% (dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag) (zie rubriek 5.1).

### **4.9 Overdosering**

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

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

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met Pradaxa vereisen. Er is geen specifiek antidotum voor dabigatran. Bij bloedingscomplicaties dient de behandeling te worden stopgezet en moet de oorzaak van het bloeden worden achterhaald. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume dienen naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

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

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

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

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek.

#### Preventie van veneuze trombo-embolie

De meetkundig gemiddelde steady-state (na dag 3) piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 220 mg dabigatran etexilaat, was 70,8 ng/ml, met een bereik van 35,2-162 ng/ml (25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> percentiel bereik). De meetkundig gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 24 uur na een dosis van 220 mg dabigatran), was gemiddeld 22,0 ng/ml, met een bereik van 13,0-35,7 ng/ml (25<sup>o</sup>-75<sup>o</sup> percentiel bereik) (zie rubriek 4.4).

### Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren

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

Bij gebruik van de dTT-test zijn dabigatran dalconcentraties boven 200 ng/ml, gemeten na toediening van 150 mg tweemaal per dag (10-16 uur na de voorgaande dosis), geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

### Etnische afkomst

Er zijn geen klinische relevante verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, negroïde, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

### Klinische onderzoeken naar profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na grote gewrichtsvervangende operaties

In 2 grote, gerandomiseerde, dubbelblinde dosisbevestigingsonderzoeken met parallelle groepen, kregen patiënten die een electieve grote orthopedische operatie ondergingen (één onderzoek bij knievervangende operatie en één onderzoek bij heupvervangende operatie) 75 mg of 110 mg Pradaxa binnen 1-4 uur na de operatie, en daarna vervolgens 150 mg of 220 mg eenmaal per dag, wanneer hemostase was vastgesteld, of enoxaparine 40 mg op de dag voorafgaand aan de operatie en vervolgens dagelijks na de operatie. In het RE-MODEL-onderzoek (knievervangende) duurde de behandeling 6 – 10 dagen en in het RE-NOVATE-onderzoek (heupvervangende) 28 – 35 dagen. In totaal werden respectievelijk 2076 (knie) en 3494 (heup) patiënten behandeld.

Het samengestelde primaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit het totale aantal VTE (inclusief pulmonale embolie (PE), proximale en distale DVT, zowel symptomatische of asymptomatische ontdekt tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle oorzaken.

Het samengestelde secundaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit ernstige VTE (inclusief pulmonale embolie (PE) en proximale DVT, zowel symptomatische of asymptomatische ontdekt tijdens routinematige venografie) en mortaliteit door alle VTE-gerelateerde oorzaken, en wordt beschouwd als klinisch meer relevant.

De resultaten van beide onderzoeken lieten zien dat het antitrombotische effect van Pradaxa 220 mg en 150 mg statistisch niet ondergeschikt is aan dat van enoxaparine op het gebied van totaal aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken. De geschatte gemiddelde incidentie van ernstige VTE en aan VTE gerelateerde mortaliteit voor de 150 mg dosering was iets slechter dan die voor enoxaparine (tabel 6). Beter resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij het gemiddelde iets beter was dan dat voor enoxaparine (tabel 6).

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

Er waren in fase 3-klinische onderzoeken geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen mannen en vrouwen.

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

Gegevens voor het belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteitseindpunt waren homogeen voor wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt en zijn weergegeven in tabel 6.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 7.

Gegevens voor vastgestelde ernstige bloedingepunten zijn in tabel 8 hieronder weergegeven.

Tabel 6: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE.

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

Tabel 7: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

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

Tabel 8: Belangrijke bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Dabigatran etexilaat 220 mg eenmaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg eenmaal per dag	Enoxaparine 40 mg
RE-NOVATE (heup)			
Behandelde patiënten N	1146	1163	1154
Aantal MBE N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (knie)			
Behandelde patiënten N	679	703	694
Aantal MBE N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren

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

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

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

Tabellen 9 tot en met 11 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 9: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-waarde superioriteit	p = 0,2943	p = 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 10: Analyse van het eerste optreden van ischemische of bloedige CVA's tijdens de studie periode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-waarde	0,3828	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-waarde	0,3099	0,1582	
Ischemisch CVA			
Incidentie (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
p-waarde	0,3139	0,0296	
Bloedige CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-waarde	<0,001	<0,001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 11: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door vasculaire dood tijdens de studieperiode van de RE-LY-studie

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

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabellen 12 en 13 laten de resultaten zien van het primaire eindpunt van werkzaamheid en veiligheid in de relevante subpopulaties:

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

Tabel 12: Hazard Ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ en < 75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ en < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

Bij het primaire veiligheidseindpunt van majeure bloedingen werd een interactie van het behandelingseffect met de leeftijd waargenomen. Het relatieve risico op bloedingen met dabigatran nam toe met de leeftijd in vergelijking met warfarine. Het relatieve risico was het hoogst bij patiënten van 75 jaar en ouder. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS<sub>2</sub>-score.

Tabel 13: Hazard Ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ en < 75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ en < 80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pradaxa voor preventie van trombo-embolische aandoeningen bij de toegekende indicatie in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt dabigatran etexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatran etexilaat in de werkzame stof dabigatran via door esterase gekatalyzeerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van Pradaxa was ongeveer 6,5%.

Na orale toediening van Pradaxa aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de C<sub>max</sub> wordt bereikt.

## Absorptie

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

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

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn vergeleken met het referentie-capsulepreparaat als de pellets worden ingenomen zonder de capsulewand van hypromellose (HPMC). Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatran etexilaat te voorkomen. Daarom moet patiënten worden geadviseerd de capsule niet te openen en niet alleen de pellets in te nemen (bv. gestrooid over voedsel of in een drank) (zie rubriek 4.2).

## Distributie

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

$C_{max}$  en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve waren dosisproportioneel. Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 14.

## Metabolisme en eliminatie

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

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

## Speciale populaties

### Nierinsufficiëntie

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

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

Tabel 14: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie.

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCL) [ml/min]	Geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

De mediane creatinineklaring in de RE-LY-studie was 68,4 ml/min. Bijna de helft (45,8%) van de patiënten in de RE-LY-studie had een creatinineklaring tussen de 50 en 80 ml/min. Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30 – 50 ml/min) hadden gemiddeld een 2,29-maal en 1,81-maal zo hoge plasmaspiegel van dabigatran, respectievelijk voor en na de toediening, in vergelijking met patiënten zonder verminderde nierfunctie (CrCL ≥ 80 ml/min).

#### Oudere patiënten

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

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Lichaamsgewicht

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

#### Geslacht

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

#### Etnische oorsprong

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

#### Farmacokinetische interacties

In tegenstelling tot dabigatran is de pro-drug dabigatran etexilaat een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne. Daarom is co-medicatie met P-glycoproteïne transporterremmers (amiodaron, verapamil, claritromycine, kinidine en ketoconazol) en inductoren (rifampicine) onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Vulling van de capsules

- Tartaarzuur
- Acacia
- Hypromellose
- Dimeticon 350
- Talk
- Hydroxypropylcellulose

#### Capsulewand

- Carrageenan
- Kaliumchloride
- Titaniumdioxide
- Indigokarmijn (E132)
- Zonnegeel (E110)
- Hypromellose
- Gezuiverd water

#### Zwarte drukinkt

- Schellak
- N-butylalcohol
- Isopropylalcohol
- Industrieel gemethyleerde alcohol
- Zwart ijzeroxide (E172)

- Gezuiverd water
- Propyleenglycol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking en fles: 3 jaar

Na openen van de fles dient het product binnen 4 maanden te worden gebruikt

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

Fles

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dozen met 1, 3 of 6 blisterverpakkingen (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) en een multiverpakking met drie verpakkingen van 60 x 1 harde capsules (180 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking. De blisterverpakking bestaat uit een aluminium afsluitfolie met een coating van polyvinylchloride-polyvinylacetaat-copolymeer acrylaat (PVCAC-acrylaat) die in contact staat met het product en een aluminium bodemfolie met polyvinylchloride (PVC) die in contact staat met het product.

Polypropyleen fles met schroefdop met 60 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Wanneer Pradaxa capsules uit de blisterverpakking worden gehaald dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De harde capsules dienen uit de blisterverpakking gehaald te worden door de folie aan de achterzijde te verwijderen.
- De harde capsules mogen niet door de folie van de blisterverpakking gedrukt worden.
- De folie mag pas worden verwijderd als een harde capsule nodig is.

Wanneer een harde capsule uit de fles wordt genomen dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De schroefdop gaat open door te drukken en draaien.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/08/442/005  
EU/1/08/442/006  
EU/1/08/442/007  
EU/1/08/442/008  
EU/1/08/442/0014

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

13 april 2012

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pradaxa 150 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een harde capsule bevat 150 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat).  
Hulpstoffen: Een harde capsule bevat 4 microgram zonnegeel (E110).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Capsules met opdruk, met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en roomkleurige, ondoorzichtige onderste capsulehelft, maat 0, gevuld met gelige pellets. Op de bovenste capsulehelft staat het logo van Boehringer Ingelheim afgebeeld, op de onderste capsulehelft staat "R150".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer van de volgende risicofactoren:

- CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese
- Linkerventrikel ejectiefractie < 40%
- Symptomatische hartfalen,  $\geq$  New York Heart Association (NYHA) klasse 2
- 75 jaar en ouder
- 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosis Pradaxa is 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. De behandeling dient voor lange tijd te worden voortgezet.

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

#### Oudere patiënten

Patiënten in de leeftijd van 75 tot 80 jaar dienen behandeld te worden met een dagelijkse dosis van 300 mg, ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Een dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, kan per individu overwogen worden, ter beoordeling van de arts, als het trombo-embolisch risico laag is en het bloedingsrisico hoog (zie rubriek 4.4).

Patiënten van 80 jaar en ouder dienen behandeld te worden met een dagelijkse dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, in verband met een verhoogde kans op bloedingen bij deze populatie.

Omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij oudere patiënten (>75 jaar) dient voor de start van de behandeling met Pradaxa de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie tenminste één maal per jaar te worden bepaald, of vaker indien nodig in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Patiënten met risico op bloedingen

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

Bij patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux kan een dosis van 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, overwogen worden i.v.m. het verhoogde risico op majeure gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

#### Verminderde nierfunctie

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

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde (CrCL 50 - ≤ 80 ml/min) nierfunctie. Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min) is de aanbevolen dosis Pradaxa ook 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal per dag. Voor patiënten met een hoog bloedingsrisico dient echter een verlaging van de dosis naar 220 mg Pradaxa ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Voor de start van de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie bepaald te worden door berekening van de creatinineklaring, om patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (CrCL < 30 ml/min) uit te kunnen sluiten voor behandeling.

Tijdens de behandeling met Pradaxa dient de nierfunctie tenminste één maal per jaar te worden bepaald of vaker indien nodig in klinische situaties waarbij verwacht wordt dat de nierfunctie zal afnemen of verslechteren (bv hypovolemie, dehydratie of bij het gebruik van bepaalde comedicaatie, enz.).

#### Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

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

Bij patiënten die gelijktijdig dabigatran etexilaat en verapamil gebruiken, dient de dosis verlaagd te worden tot 220 mg Pradaxa, ingenomen als tweemaal per dag één capsule van 110 mg (zie rubrieken 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen Pradaxa en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

### Gewicht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet medisch toezicht wordt aangeraden bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

### Geslacht

De beschikbare klinische en kinetische gegevens geven geen aanleiding tot aanpassing van de dosering (zie rubriek 5.2).

### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal de bovengrens van normaal (upper limit of normal (ULN)), waren uitgesloten van klinisch onderzoek, waarbij de preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Omzetting van de behandeling

#### *Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia*

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

#### *Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa*

Dabigatran etexilaat dient gegeven te worden 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) (zie rubriek 4.5).

#### *Omzetten van Pradaxa op vitamine K-antagonisten (VKA)*

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

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, begin 3 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA

#### *Omzetten van Vitamine K-antagonisten (VKA) op Pradaxa*

De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de Internationale geNormaliseerde Ratio (INR) < 2,0 is kan dabigatran etexilaat gegeven worden.

### Cardioversie

Patiënten kunnen dabigatran etexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

### Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Pradaxa bij pediatrische patiënten voor de indicatie preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen.

Gebruik van Pradaxa bij patiënten jonger dan 18 jaar wordt niet aanbevolen vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

### Gemiste dosis

Een vergeten dosis dabigatran etexilaat kan nog genomen worden tot 6 uur voor de volgende geplande dosis. Vanaf 6 uur voor de volgende geplande dosis dient de gemiste dosis overgeslagen te worden.

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

### Wijze van toediening

Pradaxa capsules moeten in hun geheel worden ingenomen met water, met of zonder voedsel. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min)
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Orgaanlaesies met het risico op bloedingen
- Spontane of farmacologisch verminderde hemostase
- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Verminderde leverfunctie

Patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 ULN waren uitgesloten van klinisch onderzoek waarbij de preventie van CVA en systemische embolie bij atriumfibrilleren werd onderzocht. Er is geen ervaring met de behandeling bij deze subpopulatie patiënten en daarom wordt het gebruik van Pradaxa niet aanbevolen bij deze populatie.

#### Risico op bloedingen

Net als bij alle antistollingsmiddelen dient dabigatran etexilaat met voorzichtigheid gebruikt te worden bij aandoeningen met een verhoogde kans op bloedingen. Bloedingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen tijdens de behandeling met dabigatran. Als een onverklaarde afname in hemoglobine en/of hematocriet optreedt of wanneer de bloeddruk onverklaarbaar daalt, dient onderzocht te worden of dit veroorzaakt wordt door een bloeding.

Factoren, zoals een verminderde renale functie (30-50 ml/min CrCL), leeftijd  $\geq$  75 jaar, een laag lichaamsgewicht < 50 kg of gelijktijdige behandeling met sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil), zijn gerelateerd aan verhoogde plasmaconcentraties van dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2).

In een studie naar preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren zonder klepafwijkingen, werd dabigatran gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen, wat statistisch significant was bij 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag. Dit verhoogde risico werd waargenomen bij oudere patiënten ( $\geq$  75 jaar). Zowel het gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel of een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) als de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux, waarvoor behandeling met een protonpompremmer (PPI) of een histamine-2-blokker (H<sub>2</sub>-blokker) nodig is, verhoogt de kans op een gastro-intestinale bloeding. Bij deze patiënten met atriumfibrilleren dient een dosis van 220 mg dabigatran,

ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag, overwogen te worden, en de aanbevelingen voor de dosering in rubriek 4.2 dienen opgevolgd te worden. De toediening van een protonpompremmer kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Het bloedingsrisico kan verhoogd zijn bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5).

Nauwgezet medisch toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen van bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Pradaxa, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Tabel 1 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding verhogen.

Farmacodynamische en -kinetische factoren	Leeftijd > 75 jaar
Factoren, die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	<p><u>Belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min)</li> <li>• Gelijktijdig gebruik van P-glycoproteïneremmers</li> </ul> <p><u>Minder belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laag lichaamsgewicht (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Farmacodynamische interacties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylzuur</li> <li>• NSAID</li> <li>• Clopidogrel</li> <li>• SSRI's of SNRI's</li> </ul>
Aandoeningen/ ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen</li> <li>• Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes</li> <li>• Actieve maag- of darmzweren</li> <li>• Recente gastro-intestinale bloeding</li> <li>• Recent bipt of groot trauma</li> <li>• Recente intracraniale bloeding</li> <li>• Operatie aan hersenen, ruggenmerg of oog</li> <li>• Bacteriële endocarditis</li> </ul>

Het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran kan nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te voorkomen bij aanvullende risicofactoren.

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) test is algemeen beschikbaar en geeft bij benadering een indicatie van de mate van antistolling bereikt met dabigatran. Bij patiënten met bloedingen of met een verhoogd risico op bloedingen kan de aPTT-test nuttig zijn voor het bepalen van een overmatige antistollingsactiviteit. Echter, de aPTT-test heeft een beperkte gevoeligheid en is niet geschikt voor de nauwkeurige kwantificering van het antistollingseffect, vooral bij hoge plasmaconcentraties van dabigatran. Hoge aPTT-waarden moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Indien nodig kunnen meer gevoelige kwantitatieve testen, zoals gekalibreerde trombinetijdverdunding (dTT), worden uitgevoerd (zie rubriek 5.1).

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

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 5.2).

Indien ernstige bloedingen optreden moet de behandeling worden gestopt en de bron van de bloeding worden onderzocht (zie rubriek 4.9).

Middelen die het risico op bloedingen verhogen, mogen niet tegelijkertijd met Pradaxa worden toegediend, of moeten met grote voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.5).

### Gebruik van fibrinolytische middelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

### Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

Van gelijktijdige toediening met P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat ze de plasmaconcentraties van dabigatran verlagen; deze dienen daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

### Operaties en ingrepen

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

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

### Preoperatieve fase

Tabel 2 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures.

Nierfunctie (CrCL in ml/min)	Geschatte halfwaardetijd (uur)	Staak dabigatran voor electieve operatie	
		Hoog risico op bloeding of grote operatie	Normaal risico
≥ 80	~ 13	2 dagen ervoor	24 uur ervoor
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dagen ervoor	1-2 dagen ervoor
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dagen ervoor	2-3 dagen ervoor (> 48 uur)

Indien een acute ingreep noodzakelijk is, dient de behandeling met dabigatran etexilaat tijdelijk gestaakt te worden. Indien mogelijk dient een operatie of ingreep uitgesteld te worden tot ten minste 12 uur na de laatste dosis. Indien dit niet mogelijk is, kan het bloedingsrisico verhoogd zijn. Dit verhoogde bloedingsrisico dient afgewogen te worden tegen de urgentie van de ingreep (voor cardioversie, zie rubriek 4.2).

### Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

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

### Postoperatieve patiënten met een verhoogd risico op bloedingen

Patiënten met een bloedingsrisico of patiënten met een risico op overmatige blootstelling, met name patiënten met een matige nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min), dienen met voorzichtigheid behandeld te worden (zie rubrieken 4.4. en 5.1). Hervat de behandeling nadat volledige hemostase is bereikt.

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

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

### Myocardinfarct

In het fase 3-onderzoek RE-LY (zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van een myocardinfarct respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag, dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag en warfarine, een toename in het relatieve risico voor dabigatran van 29% en 27% ten opzichte van warfarine. Ongeacht de behandeling werd het hoogste absolute risico op een myocardinfarct waargenomen bij de volgende subgroepen, met een vergelijkbaar relatief risico: patiënten met een myocardinfarct in de anamnese, patiënten van 65 jaar en ouder met diabetes dan wel coronair vaatlijden, patiënten met een linkerventrikel ejectionfracctie < 40%, patiënten met een matige nierfunctie. Verder werd een verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig ook clopidogrel of acetylsalicylzuur plus clopidogrel gebruikten.

### Kleurstoffen

Pradaxa harde capsules bevatten de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende middelen

De volgende behandelingen zijn niet onderzocht en kunnen de kans op bloedingen verhogen in combinatie met het gebruik van Pradaxa: ongefractioneerde heparines (UFH), heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) en heparine derivaten (fondaparinux, desuridine), trombolytische middelen, GPIIb/IIIa-receptorantagonisten, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, dextran, sulfipyrazon, rivaroxaban en vitamine K-antagonisten (VKA's) (zie rubriek 4.4).

Ongefractioneerde heparine (UFH) kan worden toegediend in een dosering die nodig is om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Clopidogrel: In een fase I-studie met jonge gezonde mannelijke vrijwilligers leidde de gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en clopidogrel niet tot verdere prolongatie van de capillaire bloedingstijden in vergelijking met clopidogrel monotherapie. Bovendien bleven de  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 of 600 mg clopidogrel werden de  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran verhoogd met ongeveer 30-40% (zie rubriek 4.4) (zie ook de subrubriek over acetylsalicylzuur hieronder).

Acetylsalicylzuur: Het effect van gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en acetylsalicylzuur op het risico van bloedingen werd onderzocht bij patiënten met atriumfibrilleren in een fase II-studie waarbij op gerandomiseerde wijze gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur werd toegepast. Op basis van logistische regressie-analyse kan gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).

Op basis van de gegevens uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is opgemerkt dat gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur of clopidogrel en dabigatran etexilaat, bij doseringen van 110 mg of 150 mg tweemaal per dag, het risico op majeure bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). De hogere incidentie van bloedingen bij acetylsalicylzuur en clopidogrel co-medicatie werd ook waargenomen met warfarine.

NSAID's: Van NSAID's, kortdurend gegeven als peri-operatieve pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik verhoogden NSAID's in de RE-LY-studie het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran als warfarine. Vanwege het risico op bloedingen, in het bijzonder bij NSAID's met een eliminatiehalfwaardetijd van > 12 uur, wordt daarom aanbevolen om nauwkeurig te controleren op symptomen die op een bloeding wijzen (zie rubriek 4.4).

Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH's): Het gelijktijdig gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatran etexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3-daagse behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen dabigatran etexilaat (enkelvoudige dosis van 220 mg). Een hogere anti-FXa/FIIa-activiteit werd waargenomen na toediening van dabigatran etexilaat met een enoxaparinevoorbehandeling in vergelijking met een behandeling met alleen dabigatran etexilaat. Dit wordt gezien als een gevolg van het carry-over effect van de enoxaparinebehandeling en beschouwd als niet klinisch relevant. Andere dabigatranerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

#### Interacties verbonden aan het metabole profiel van dabigatran etexilaat en dabigatran

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

#### Interacties met transporters

##### *P-glycoproteïneremmers*

Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van sterke P-glycoproteïneremmers (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, ketoconazol en claritromycine) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verhoogde plasmaspiegels van dabigatran.

Indien niet anders specifiek beschreven, is nauwgezet medisch toezicht (met aandacht voor verschijnselen van bloeding of anemie) vereist wanneer dabigatran gelijktijdig wordt toegediend met sterke P-glycoproteïneremmers. Een stollingstest kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogde kans op bloedingen veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en tacrolimus zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij andere sterke P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, kinidine of verapamil) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ketoconazol: Ketoconazol verhoogde de totale AUC<sub>0-∞</sub> en C<sub>max</sub>-waarden van dabigatran met respectievelijk 138% and 135% na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en met respectievelijk 153% en 149% na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags. Ketoconazol had geen invloed op de tijd tot piekwaarde, eindhalfwaarde- en gemiddelde verblijftijd (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige behandeling met systemisch ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Amiodaron: Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metaboliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C<sub>max</sub> van dabigatran namen respectievelijk met ongeveer 60% en 50% toe. Het

onderliggende mechanisme van deze interactie is niet volledig opgehelderd. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met amiodaron en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Kinidine: Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. Dabigatran etexilaat werd tweemaal per dag gedurende 3 aansluitende dagen gegeven, op de derde dag zowel met als zonder kinidine. De  $AUC_{\tau,ss}$  en  $C_{max,ss}$  van dabigatran werden verhoogd met respectievelijk gemiddeld 53% en 56% bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met kinidine en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Verapamil: Bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de  $C_{max}$  en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en het verapamilpreparaat (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilpreparaat met directe afgifte toegediend 1 uur voor inname van dabigatran etexilaat (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 180% en AUC van ongeveer 150%). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 90% en AUC van ongeveer 70%) of bij toediening van meerdere doses verapamil (toename van de  $C_{max}$  van ongeveer 60% en AUC van ongeveer 50%).

Bij patiënten die tegelijk dabigatran etexilaat en verapamil krijgen, dient de dosis Pradaxa te worden verlaagd naar 220 mg ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag (zie rubriek 4.2). Nauwgezet medisch toezicht wordt aanbevolen wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met verapamil en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie.

Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (toename  $C_{max}$  van ongeveer 10% en AUC van ongeveer 20%). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur (zie rubriek 4.4).

Claritromycine: bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) met dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een toename van de AUC van ongeveer 19% en  $C_{max}$  van ongeveer 15% waargenomen zonder problemen wat betreft de klinische veiligheid. Bij patiënten die dabigatran krijgen, kan echter een klinisch relevante interactie niet worden uitgesloten als dabigatran gecombineerd wordt met claritromycine. Daarom dient nauwgezet toezicht te worden gehouden wanneer dabigatran etexilaat wordt gecombineerd met claritromycine en in het bijzonder wat betreft het optreden van bloedingen, speciaal bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek verricht met de volgende krachtige P-glycoproteïneremmers, maar op basis van in-vitroresultaten kan een vergelijkbaar resultaat als met ketoconazol worden verwacht. itraconazol, tacrolimus en ciclosporine zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen klinische of in-vitrotestresultaten beschikbaar voor posaconazol, dat niet wordt aanbevolen voor gelijktijdige behandeling met Pradaxa. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Pradaxa en dronedaron, en gelijktijdige toediening hiervan wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### *P-glycoproteïne-inductoren*

Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïne-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum Perforatum*), carbamazepine of fenytoïne) wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran en dit dient daarom vermeden te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Rifampicine: Voorafgaande toediening van de probe-inductor rifampicine in een dosering van 600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen verlaagde de totale dabigatranpiekblootstelling en de totale dabigatranblootstelling met respectievelijk 65,5 en 67%. Het inducerende effect werd verminderd, wat 7 dagen na het stopzetten van de rifampicinebehandeling leidde tot een dabigatranblootstelling bijna gelijk aan de controle. Nog 7 dagen later werd geen verdere toename in de biologische beschikbaarheid waargenomen.

### *Andere geneesmiddelen die P-glycoproteïne beïnvloeden*

Proteaseremmers, waaronder ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers, beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.

### *P-glycoproteïnesubstraat*

Digoxine: in een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, waarbij Pradaxa tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinische relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

### Co-medicatie met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)

In de RE-LY studie verhoogden SSRI's en SNRI's het bloedingsrisico in alle behandelde groepen.

### pH van de maag

Pantoprazol: bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met Pradaxa toegediend en gelijktijdige PPI-behandeling leek de werkzaamheid van Pradaxa niet te verminderen.

Ranitidine: de toediening van ranitidine samen met Pradaxa had geen klinisch relevant effect op de mate waarin dabigatran werd geabsorbeerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Pradaxa bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Vruchtbare vrouwen dienen te voorkomen dat zij tijdens de behandeling met dabigatran etexilaat zwanger worden. Zwangere vrouwen dienen niet met Pradaxa te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van Pradaxa op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Tijdens de behandeling met Pradaxa dient te worden gestopt met borstvoeding.

## Vruchtbaarheid

Bij de mens zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

In de kernstudie, waarbij onderzoek werd verricht naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, werd dabigatran etexilaat gerandomiseerd over een totaal van 12.091 patiënten. Van deze patiënten werden er 6.059 behandeld met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag en 5.983 met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag.

In totaal ondervond ongeveer 22% van de patiënten met atriumfibrilleren behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie (lange-termijnbehandeling gedurende maximaal 3 jaar) bijwerkingen.

De meest gemelde bijwerkingen zijn bloedingen. Deze kwamen in totaal voor bij ongeveer 16,5% van de patiënten met atriumfibrilleren, die behandeld werden voor de preventie van CVA en systemische embolie.

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

#### Bijwerkingen

In tabel 3 worden bijwerkingen, die zijn vastgesteld bij onderzoek naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, geclassificeerd naar systeemorgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
Aantal patiënten behandeld	5983	6059
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		
Anemie	Vaak	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Soms	Soms
Trombocytopenie	Soms	Soms
Verlaagd hematocriet	Zelden	Zelden

	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms
Urticaria	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Zeer zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		
Intracraniale bloeding	Soms	Soms
<b>Bloedvataandoeningen</b>		
Hematomen	Soms	Soms
Bloedingen	Soms	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		
Gastro-intestinale bloeding	Vaak	Vaak
Buikpijn	Vaak	Vaak
Diarree	Vaak	Vaak
Dyspepsie	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Vaak	Vaak
Rectale bloeding	Soms	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms
Dysfagie	Soms	Soms
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		
Toegenomen alanine-aminotransferase (ALT)	Soms	Soms
Toegenomen aspartaat-aminotransferase (AST)	Soms	Soms
Abnormale leverfunctie / leverfunctietest	Vaak	Vaak
Verhoogde leverenzymen	Zelden	Zelden
Hyperbilirubinemie	Zelden	Zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
Huidbloeding	Soms	Soms
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
Hemartrose	Zelden	Zelden
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
Urogenitale bloeding	Soms	Vaak
Hematurie	Soms	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden

Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren		
SOC / Voorkeursterm	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag
<b>Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		
Bloeding op de plaats van incisie	Soms	Soms

### Bloedingen

Tabel 4 toont voorvallen van bloeding opgedeeld in majeure en andere bloedingen in de kernstudie naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren.

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Majeure bloeding	342 (2,87%)	399 (3,32%)	421 (3,57%)
Intracraniale bloeding	27 (0,23%)	38 (0,32%)	90 (0,76%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,14%)	186 (1,57%)	125 (1,07%)
Fatale bloeding	23 (0,19%)	28 (0,23%)	39 (0,33%)
Mineure bloeding	1.566 (13,16%)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Alle bloedingen	1.754 (14,74%)	1.993 (16,56%)	2.166 (18,37%)

Bloedingen werden gedefinieerd als majeur wanneer zij voldeden aan één of meer van de volgende criteria:

- Bloeding gerelateerd aan een afname in hemoglobine van ten minste 20 g/l of leidend tot een transfusie van ten minste 2 eenheden bloed of packed cells.
- Symptomatische bloeding in een kritische zone of orgaan: intra-oculaire, intracraniale, intraspinale of intramusculaire bloeding met compartimentsyndroom, retroperitoneale bloeding, bloeding in de gewrichten of pericardiale bloeding.

Majeure bloedingen werden geclassificeerd als levensbedreigend indien zij voldeden aan één of meer van de volgende criteria:

- Fatale bloeding;
- Symptomatische intracraniale bloeding;
- Afname in hemoglobine van ten minste 50 g/l;
- Transfusie van ten minste 4 eenheden bloed of packed cells;
- Een bloeding gepaard gaand met hypotensie die het gebruik van intraveneuze inotrope middelen vereist;
- Een bloeding die chirurgisch ingrijpen noodzakelijk maakte.

Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag of 150 mg tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op levensbedreigende bloedingen en intracraniale bloedingen in vergelijking met patiënten die behandeld werden met warfarine [ $p < 0,05$ ]. Beide doseringen dabigatran etexilaat gaven ook een statistisch significant lagere totale incidentie van bloedingen. Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op majeure bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (hazard ratio 0,80 [ $p = 0,0026$ ]). Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant hoger risico op majeure gastro-intestinale bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (hazard ratio 1,47 [ $p = 0,0008$ ]). Dit effect werd voornamelijk waargenomen bij patiënten  $\geq 75$  jaar.

Het klinische voordeel van dabigatran in vergelijking met warfarine ten aanzien van de preventie van CVA en systemische embolie en de afname van het risico op intracraniale bloedingen wordt behouden over verschillende subgroepen, bv. nierfunctiestoornis, leeftijd, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals antistollingsmiddelen of P-glycoproteïneremmers. Hoewel bepaalde subgroepen van patiënten een

verhoogd risico hebben op majeure bloedingen wanneer ze behandeld worden met een antistollingsmiddel, is het overmatige risico op bloedingen bij dabigatran te wijten aan gastro-intestinale bloedingen, die meestal zijn waargenomen in de eerste 3-6 maanden na aanvang van de behandeling met dabigatran etexilaat.

### Myocardinfarct

Bij het RE-LY-onderzoek, steeg, in vergelijking met warfarine, de jaarlijkse incidentie van een myocardinfarct voor dabigatran etexilaat van 0,64% (warfarine) naar 0,82% (dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag) / 0,81% (dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag) (zie rubriek 5.1).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Overmatige antistolling kan een onderbreking van de behandeling met Pradaxa vereisen. Er is geen specifiek antidotum voor dabigatran. Bij bloedingscomplicaties dient de behandeling te worden stopgezet en moet de oorzaak van het bloeden worden achterhaald. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Passende ondersteunende behandeling, zoals chirurgische hemostase en aanvulling van het bloedvolume dienen naar het oordeel van de arts te worden uitgevoerd.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

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

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

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

Er is een duidelijke correlatie tussen de dabigatranconcentratie in het plasma en de mate van het antistollingseffect, gebaseerd op fase II-onderzoek.

De meetkundig gemiddelde steady-state piekplasmaconcentratie van dabigatran, gemeten ongeveer 2 uur na toediening van 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, was 175 ng/ml, met een bereik van 117-275 ng/ml (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiel bereik). De meetkundig gemiddelde dalconcentratie van dabigatran,

's morgens gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran), was gemiddeld 91,0 ng/ml, met een bereik van 61,0-143 ng/ml (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiel bereik).

Bij gebruik van de dTT-test zijn dabigatran dalconcentraties boven 200 ng/ml, gemeten na toediening van 150 mg tweemaal per dag (10-16 uur na de voorgaande dosis), geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

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

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

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

Tabellen 5 tot en met 7 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 5: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-waarde superioriteit	p = 0,2943	p = 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 6: Analyse van het eerste optreden van ischemische of bloedige CVA's tijdens de studie periode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-waarde	0,3828	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-waarde	0,3099	0,1582	
Ischemisch CVA			
Incidentie (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
p-waarde	0,3139	0,0296	
Bloedige CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazard ratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-waarde	<0,001	<0,001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 7: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door vasculaire dood tijdens de studieperiode van de RE-LY-studie

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

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabellen 8 en 9 laten de resultaten zien van het primaire eindpunt van werkzaamheid en veiligheid in de relevante subpopulaties:

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

Tabel 8: Hazard Ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ en < 75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ en < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

Bij het primaire veiligheidseindpunt van majeure bloedingen werd een interactie van het behandelingseffect met de leeftijd waargenomen. Het relatieve risico op bloedingen met dabigatran nam toe met de leeftijd in vergelijking met warfarine. Het relatieve risico was het hoogst bij patiënten van 75 jaar en ouder. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS<sub>2</sub>-score.

Tabel 9: Hazard Ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ en < 75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ en < 80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pradaxa voor preventie van trombo-embolische aandoeningen bij de toegekende indicatie in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

### Etnische afkomst

Er zijn geen klinische relevante verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, negroïde, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na orale toediening wordt dabigatran etexilaat snel en volledig omgezet in dabigatran, de actieve vorm in het plasma. De overheersende metabole reactie is het splitsen van de prodrug dabigatran etexilaat in de werkzame stof dabigatran via door esterase gekatalyseerde hydrolyse. De absolute biologische beschikbaarheid van dabigatran na orale toediening van Pradaxa was ongeveer 6,5%.

Na orale toediening van Pradaxa aan gezonde vrijwilligers wordt het farmacokinetische profiel van dabigatran in plasma gekenmerkt door een snelle toename van de plasmaconcentraties, waarbij binnen 0,5 tot 2,0 uur na toediening de  $C_{max}$  wordt bereikt.

### Absorptie

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

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

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn vergeleken met het referentie-capsulepreparaats als de pellets worden ingenomen zonder de capsulewand van hypromellose (HPMC). Daarom moet de integriteit van de HPMC-capsules altijd worden behouden bij klinisch gebruik om onbedoeld verhoogde biologische beschikbaarheid van dabigatran etexilaat te voorkomen. Daarom moet patiënten worden geadviseerd de capsule niet te openen en niet alleen de pellets in te nemen (bv. gestrooid over voedsel of in een drank) (zie rubriek 4.2).

### Distributie

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

$C_{max}$  en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve waren dosisproportioneel. Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 10.

### Metabolisme en eliminatie

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

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

## Speciale populaties

### Nierinsufficiëntie

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

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

Tabel 10: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie.

glomerulaire filtratiesnelheid (CrCL) [ml/min]	Geometrisch gemiddelde (geometrische CV%; bereik) halfwaardetijd [uur]
≥ 80	13,4 (25,7%; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7%; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5%; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3%; 21,6-35,0)

De mediane creatinineklaring in de RE-LY-studie was 68,4 ml/min. Bijna de helft (45,8%) van de patiënten in de RE-LY-studie had een creatinineklaring tussen de 50 en 80 ml/min. Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCL 30 – 50 ml/min) hadden gemiddeld een 2,29-maal en 1,81-maal zo hoge plasmaspiegel van dabigatran, respectievelijk voor en na de toediening, in vergelijking met patiënten zonder verminderde nierfunctie (CrCL ≥ 80 ml/min).

### Oudere patiënten

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

### Leverinsufficiëntie

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

### Lichaamsgewicht:

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

### Geslacht

Bij patiënten met atriumfibrilleren waren bij vrouwen de dalconcentraties en de concentraties na toediening gemiddeld 30% hoger. Een dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 4.2).

### Etnische oorsprong

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

### Farmacokinetische interacties

In tegenstelling tot dabigatran is de pro-drug dabigatran etexilaat een substraat van de effluxtransporter P-glycoproteïne. Daarom is co-medicatie met P-glycoproteïne transporterremmers (amiodaron, verapamil, claritromycine, kinidine en ketoconazol) en inductoren (rifampicine) onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

De effecten die waargenomen zijn in toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering, waren het gevolg van het extreme farmacodynamische effect van dabigatran.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Vulling van de capsules

- Tartaarzuur
- Acacia
- Hypromellose
- Dimeticon 350
- Talk
- Hydroxypropylcellulose

#### Capsulewand

- Carrageenan
- Kaliumchloride
- Titaniumdioxide
- Indigokarmijn (E132)
- Zonnegeel (E110)
- Hypromellose
- Gezuiverd water

### Zwarte drukinkt

- Schellak
- N-butylalcohol
- Isopropylalcohol
- Industrieel gemethyleerde alcohol
- Zwart ijzeroxide (E172)
- Gezuiverd water
- Propyleenglycol

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking en fles: 3 jaar

Na openen van de fles dient het geneesmiddel binnen 4 maanden te worden gebruikt

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

Fles

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Dozen met 1, 3 of 6 blisterverpakkingen (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) en een multiverpakking met drie verpakkingen van 60 x 1 harde capsules (180 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking. De blisterverpakking bestaat uit een aluminium afsluitfolie met een coating van polyvinylchloride-polyvinylacetaat-copolymeer acrylaat (PVCAC-acrylaat) die in contact staat met het product en een aluminium bodemfolie met polyvinylchloride (PVC) die in contact staat met het product.

Polypropyleen fles met schroefdop met 60 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Wanneer Pradaxa capsules uit de blisterverpakking worden gehaald dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De harde capsules dienen uit de blisterverpakking gehaald te worden door de folie aan de achterzijde te verwijderen.
- De harde capsules mogen niet door de folie van de blisterverpakking gedrukt worden.
- De folie mag pas worden verwijderd als een harde capsule nodig is.

Wanneer een harde capsule uit de fles wordt genomen dient de volgende instructie te worden gevolgd:

- De schroefdop gaat open door te drukken en draaien.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

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

EU/1/08/442/009  
EU/1/08/442/010  
EU/1/08/442/011  
EU/1/08/442/012  
EU/1/08/442/013

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 augustus 2011

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

13 april 2012

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