

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).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsules met witte, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en witte, 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 knievervangende operatie hebben ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie

De aanbevolen doses Pradaxa en de duur van de behandeling voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen en duur van de behandeling voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie

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

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

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

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

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdscategorie:

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

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

Vergeten dosis

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

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

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Omzetting van de behandeling

Omzetten van 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:

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

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

Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

De dosering dient verlaagd te worden zoals aangegeven in tabel 1 (zie ook 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 verapamil, dient een verlaging van de dosering tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

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

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Pradaxa is bedoeld voor oraal gebruik.

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

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

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

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.9).

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

Risicofactoren

Tabel 2 vat de factoren samen, die de kans op een bloeding verhogen.

Tabel 2: Factoren die de kans op een bloeding verhogen.

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

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

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

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

Nauwgezet medisch toezicht

Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen of anemie, wordt aanbevolen tijdens de behandelingsperiode, in het bijzonder bij een combinatie van risicofactoren (zie tabel 2 hierboven). Bijzondere voorzichtigheid is geboden als Pradaxa gelijktijdig wordt toegediend met verapamil, amiodaron, kinidine of claritromycine (P-glycoproteïneremmers) en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.5).
Nauwgezet toezicht, waarbij wordt gelet op aanwijzingen voor bloedingen, wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met NSAID's (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Indien ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt, de bron van de bloeding worden onderzocht en gebruik van het specifieke antidotum Praxbind (idarucizumab) worden overwogen (zie rubriek 4.9 “Behandeling van bloedingscomplicaties”).

Dosisverlaging

Een dosisverlaging wordt aanbevolen, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

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

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1). De International Normalized Ratio (INR) test is onbetrouwbaar bij patiënten die Pradaxa gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

Tabel 3 laat drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten zien die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 5.1).

Tabel 3: Drempelwaarden (dalwaarden) voor stollingstesten die geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op bloedingen

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

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

Operaties en ingrepen

Patiënten die Pradaxa gebruiken, hebben, wanneer zij een operatie of invasieve procedure ondergaan, een verhoogd risico op bloedingen. Daarom kan het nodig zijn om het gebruik van Pradaxa 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.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Pradaxa dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) voor Pradaxa beschikbaar.

Bij neutralisatie van dabigatran therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening.

Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld, kan de behandeling met Pradaxa 24 uur na de toediening van Praxbind (idarucizumab) weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

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

Electieve operatie

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

Tabel 4 vat de regels samen voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures.

Tabel 4: De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures

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

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 Pradaxa wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

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

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

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

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Pradaxa 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.

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. Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving is een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

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

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïneremmers (zie tabel 5) 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. Dosisverlagingen kunnen nodig zijn in combinatie met sommige P-glycoproteïneremmers (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

Tabel 5: Interacties met transporters

<i>P-glycoproteïneremmers</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatran etexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van <i>in-vitro</i> -resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.
Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatran etexilaat en de vaste dosis combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatran etexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubrieken 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	<p>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).</p> <p>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 (ongeveer 2,8-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC).</p> <p>Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.</p>
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van 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 ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. 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 namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Clarithromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C_{max} waargenomen.
Ticagrelor	Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatran etexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC. Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatran etexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis. Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatran etexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen.
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Pradaxa wordt toegediend met posaconazol.
<i>P-glycoproteïne-inductoren</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bv. rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran. 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.

<i>Proteaseremmers zoals ritonavir</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bv. ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<i>P-glycoproteïnesubstraat</i>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie 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.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

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

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

Tabel 6: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran etexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij 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	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdig gebruik van heparines met een laag moleculair gewicht (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 dan na 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 dabigatran gerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

Andere interacties**Tabel 7: Andere interacties**

<i>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</i>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in alle behandelde groepen in een klinisch fase III-onderzoek waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de preventie van CVA bij patiënten met atriumfibrilleren (RE-LY).
<i>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</i>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met 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.

Interacties gekoppeld 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid 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.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In actief gecontroleerde VTE-preventie-onderzoeken werden 6684 patiënten behandeld met dagelijks 150 of 220 mg Pradaxa.

De meest gemelde voorvallen zijn bloedingen. Deze kwamen 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.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 8 worden bijwerkingen geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 8: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse/ Voorkeursterm	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Verlaagd hemoglobine	Vaak
Anemie	Soms
Verlaagde hematocriet	Soms
Trombocytopenie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Anafylactische reactie	Zelden
Angio-oedeem	Zelden
Urticaria	Zelden
Uitslag	Zelden
Pruritus	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniele bloeding	Zelden
Bloedvataandoeningen	
Hematomen	Soms
Wondbloeding	Soms
Bloedingen	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Soms
Hemoptoë	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	
Gastro-intestinale bloeding	Soms
Rectale bloeding	Soms
Hemorroidale bloeding	Soms
Diarree	Soms
Misselijkheid	Soms
Braken	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden
Gastro-oesofagitis	Zelden
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden
Buikpijn	Zelden
Dyspepsie	Zelden
Dysfagie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Vaak
Toegenomen alanine-aminotransferase	Soms
Toegenomen aspartaat-aminotransferase	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Huidbloeding	Soms
Alopecia	Niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Hemartrose	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Traumatische bloeding	Soms
Post-procedurele hematomen	Soms
Post-procedurele bloeding	Soms
Post-procedurele afscheiding	Soms
Wondsecretie	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden
Postoperatieve anemie	Zelden
Chirurgische en medische verrichtingen	
Wonddrainage	Zelden
Post-procedurele drainage	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

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

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

In tabel 9 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar VTE-preventie.

Tabel 9: Het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 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)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie 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. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

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

In situaties waarin het anticoagulerend effect van Pradaxa snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum om de farmacodynamische eigenschappen van Praxada te antagونيسeren (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.4).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

Werkingsmechanisme

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 vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende 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. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

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

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

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

Over het algemeen kan worden aangenomen dat deze metingen van de antistollingsactiviteit een afspiegeling zijn van de dabigatranspiegels en gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van het bloedingsrisico, d.w.z. dat een overschrijding van het 90^e percentiel van dalconcentraties dabigatran of van coagulatie-tests zoals de aPTT bij dalconcentratie (voor aPTT-drempelwaarden, zie rubriek 4.4, tabel 3), beschouwd wordt als geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op bloedingen.

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^e-75^e 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^e-75^e percentiel bereik).

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

Bij patiënten die na een heup- of knie vervangende operatie behandeld werden met eenmaal daags 220 mg dabigatran etexilaat ter preventie van VTE's

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

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

Klinische onderzoeken naar profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na grote gewrichts vervangende operaties

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

Het samengestelde primaire eindpunt voor beide onderzoeken bestond uit het totale aantal VTE (inclusief 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 10). Beter resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij het gemiddelde iets beter was dan dat voor enoxaparine (tabel 10).

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 10.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 11.

Gegevens voor vastgestelde ernstige bloedingseindpunten zijn in tabel 12 hieronder weergegeven.

Tabel 10: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Trial	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 11: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Trial	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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 12: Belangrijke bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 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)

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

In een fase II-onderzoek is het gebruik van dabigatran etexilaat en warfarine onderzocht bij in totaal van 252 patiënten bij wie recent een kunsthartklep was geplaatst (d.w.z. deelname tijdens het postoperatieve ziekenhuisverblijf) of bij wie meer dan 3 maanden eerder een kunsthartklep was geplaatst. Er werden meer

trombo-embolische voorvallen (met name CVA en symptomatische/asymptomatische kunsthartklep trombose) en meer bloedingen waargenomen bij het gebruik van dabigatran etexilaat dan bij het gebruik van warfarine. Bij patiënten met een recent geplaatste kunsthartklep manifesteerden ernstige bloedingen zich vooral als een hemorrhagische pericardiale uitstorting, en dit was met name het geval bij patiënten die al snel (d.w.z. op dag 3) na de operatieve plaatsing van de kunsthartklep met het gebruik van dabigatran etexilaat waren begonnen (zie rubriek 4.3).

Pediatische patiënten

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

C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij steady state vergeleken met het referentie-capsulepreparaat 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 (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.

Biotransformatie

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.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 13.

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

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

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief open-label gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatran etexilaat kregen.

Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

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

Oudere patiënten

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

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

Verminderde leverfunctie

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 etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en -dynamiek van dabigatran.

Farmacokinetische interacties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De effecten die waargenomen zijn in 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.

Dabigatran, de werkzame component van dabigatran etexilaat mesilaat, wordt niet afgebroken in het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur
Acacia
Hypromellose
Dimeticon 350
Talk
Hydroxypropylcellulose

Capsulewand

Carrageenan
Kaliumchloride
Titaniumdioxide
Hypromellose

Zwarte drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

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 10 x 1, 30 x 1 of 60 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

Doos met 6 blisterverpakkingen (60 x 1) in witte geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

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:

- Eén individuele blister dient langs de geperforeerde lijn van de blisterstrip te worden afgescheurd.
- De folie aan de achterzijde dient te worden verwijderd en de capsule kan eruit worden gehaald.
- 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.
- Nadat de capsule eruit is gehaald, dient de schroefdop meteen weer op de fles te worden gedraaid en dient de fles goed te worden afgesloten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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
EU/1/08/442/017

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 december 2019

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).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsules met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en lichtblauwe, 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 knieervangende operatie hebben ondergaan.

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie

De aanbevolen doses Pradaxa en de duur van de behandeling voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen en duur van de behandeling voor primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie

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

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

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

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

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdscategorie:

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

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

Vergeten dosis

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

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

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Omzetting van de behandeling

Omzetten van 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:

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

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

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

Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met lichte tot matig sterke P-glycoproteïneremmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil

De dosis dient verlaagd te worden zoals aangegeven in tabel 1 (zie ook 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 verapamil, dient een verlaging van de dosis tot dagelijks 75 mg Pradaxa overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

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

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

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatische patiënten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdscategorie:

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

Aanvullende vereisten bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie en bij patiënten ouder dan 75 jaar:

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

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

Gebruiksduur

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

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

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

Vergeeten dosis

Een vergeten dosis Pradaxa 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.

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Omzetting van de behandeling

Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia:

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

Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met Pradaxa (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 Pradaxa met VKA
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van Pradaxa met VKA

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

Omzetten van Vitamine K-antagonisten (VKA) op Pradaxa:

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

Cardioversie (CVA-preventie bij AF)

Patiënten kunnen dabigatran etexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

Katheterablatie bij atriumfibrilleren (CVA-preventie bij AF)

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen

Zie tabel 2 hierboven voor dosisaanpassingen voor deze populatie.

Patiënten met risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie 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 (zie tabel 2 hierboven). Een stollingstest (zie rubriek 4.4) kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran. Als een overmatige blootstelling aan dabigatran is vastgesteld bij patiënten met een hoog risico op bloedingen, wordt een verlaagde dosis van 220 mg aanbevolen, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Indien klinisch relevante bloedingen optreden, dient de behandeling onderbroken te worden.

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

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met Pradaxa van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (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.

Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met lichte tot matig 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).

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

Gewicht

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet medisch toezicht wordt aangeraden bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Voor de indicatie DVT/PE zijn de veiligheid en werkzaamheid van Pradaxa bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Pradaxa is bedoeld voor oraal gebruik.

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

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min)
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente

operatie van hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracranieële bloeding, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen

- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia zoals bv. ongefractioneerde heparine (UFH), laag moleculair gewicht heparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteineremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedarone en de vaste dosis combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

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

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.9).

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

Risicofactoren

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

Tabel 4: Factoren die de kans op een bloeding verhogen

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

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

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

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

Nauwgezet medisch toezicht

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

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

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Indien ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt, de bron van de bloeding worden onderzocht en gebruik van het specifieke antidotum Praxbind (idarucizumab) worden overwogen (zie rubriek 4.9 "Behandeling van bloedingscomplicaties").

Dosisverlaging

Een dosisverlaging dient te worden overwogen of wordt aanbevolen, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

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

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1). De International Normalized Ratio (INR) test is onbetrouwbaar bij patiënten die Pradaxa gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

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

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

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

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

Operaties en ingrepen

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

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

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling tijdelijk wordt gestaakt voor ingrepen en het controleren van de antistolling is dan noodzakelijk. De klaring van dabigatran kan bij patiënten met 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.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Pradaxa dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) voor Pradaxa beschikbaar.

Bij neutralisatie van dabigatran therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening.

Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld, kan de behandeling met Pradaxa 24 uur na de toediening van Praxbind (idarucizumab) weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

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

Electieve operatie

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

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

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

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

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 Pradaxa wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

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

Patiënten met een bleedingsrisico 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).

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

Gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Pradaxa 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.

Verminderde leverfunctie

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

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

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

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

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

Myocardinfarct (MI)

In het fase 3-onderzoek RE-LY (CVA-preventie bij AF, zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van MI respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk 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.

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

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

Patiënten met actieve kanker (DVT/PE)

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld bij patiënten met actieve kanker en DVT/PE.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

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

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

Tabel 7: Interacties met transporters

<i>P-glycoproteïneremmers</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatran etexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van <i>in-vitro</i> -resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.
Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatran etexilaat en de vastedosis-combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatran etexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubrieken 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	<p>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).</p> <p>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 (ongeveer 2,8-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC).</p> <p>Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.</p>
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van 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 ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. 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 namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Claritromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C_{max} waargenomen.
Ticagrelor	Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatran etexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC. Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatran etexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis. Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatran etexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen.
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Pradaxa wordt toegediend met posaconazol.
<i>P-glycoproteïne-inductoren</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bv. rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran. 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.

<i>Proteaseremmers zoals ritonavir</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bv. ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<i>P-glycoproteïnesubstraat</i>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie 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.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

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

Op basis van de gegevens die zijn verzameld uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is waargenomen dat bij het gelijktijdige gebruik van andere orale of parenterale anticoagulantia de incidentie van majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine ongeveer 2,5 maal verhoogd wordt. Dit is vooral gerelateerd aan situaties waarbij omzetting van het ene naar het andere anticoagulans plaatsvindt (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur of clopidogrel, verdubbelde ongeveer het risico op majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine (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, of tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.3).

Tabel 8: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik in de RE-LY-studie verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran etexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij 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	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdig gebruik van heparines met een laag moleculair gewicht (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 dan na 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.

Andere interacties**Tabel 9: Andere interacties**

<u>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</u>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in RE-LY in alle behandelde groepen.
<u>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</u>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpompremmers (PPI) werden in klinische onderzoeken gelijktijdig met 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.

Interacties gekoppeld 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid 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.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Pradaxa werd beoordeeld in tien fase III-studies waarin 23.393 patiënten werden blootgesteld aan Pradaxa (zie tabel 10).

Tabel 10: Aantal in de studie opgenomen patiënten, maximale dagelijkse dosis in fase III-studies

Indicatie	Aantal patiënten behandeld met Pradaxa	Maximale dagelijkse dosis
Primaire preventie van veneuze trombo-embolie in de orthopedische chirurgie	6684	220 mg
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	6059 5983	300 mg 220 mg
behandeling van DVT/PE (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
preventie van DVT/PE (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

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

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

Omdat de patiëntenpopulaties behandeld voor de drie indicaties niet vergelijkbaar zijn en bloedingsvoorvallen verdeeld zijn over meerdere systeem/orgaanklassen (SOC), is de samenvattende beschrijving van majeure en andere bloedingen opgedeeld per indicatie en weergegeven in onderstaande tabellen 12-16.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 11 toont de bijwerkingen die zijn vastgesteld in studies en zijn gebleken uit gegevens na het in de handel brengen bij de indicaties: primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie, preventie van trombo-embolische CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, DVT/PE-behandeling en preventie van DVT/PE. Ze zijn geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 11: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm.	Frequentie		
	Primaire preventie van veneuze trombo-embolie na heup- of knieervangende operatie	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	DVT/PE- behandeling en - preventie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Soms	Vaak	Soms
Verlaagd hemoglobine	Vaak	Soms	Niet bekend
Trombocytopenie	Zelden	Soms	Zelden
Verlaagde hematocriet	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms	Soms
Uitslag	Zelden	Soms	Soms
Pruritus	Zelden	Soms	Soms
Anafylactische reactie	Zelden	Zelden	Zelden
Angio-oedeem	Zelden	Zelden	Zelden
Urticaria	Zelden	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen			
Intracranieële bloeding	Zelden	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen			
Hematomen	Soms	Soms	Soms
Bloedingen	Zelden	Soms	Soms
Wondbloeding	Soms	-	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Epistaxis	Soms	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Zelden	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen			
Gastro-intestinale bloeding	Soms	Vaak	Vaak
Buikpijn	Zelden	Vaak	Soms
Diarree	Soms	Vaak	Soms
Dyspepsie	Zelden	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Soms	Vaak	Soms
Rectale bloeding	Soms	Soms	Vaak
Hemorroidale bloeding	Soms	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Zelden	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Zelden	Soms	Soms
Gastro-oesofageale refluxziekte	Zelden	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms	Soms
Dysfagie	Zelden	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen			
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Vaak	Soms	Soms
Toegenomen alanine- aminotransferase	Soms	Soms	Soms

Toegenomen aspartaat-aminotransferase	Soms	Soms	Soms
Verhoogde leverenzymen	Soms	Zelden	Soms
Hyperbilirubinemie	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huidbloeding	Soms	Vaak	Vaak
Alopecia	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Hemartrose	Soms	Zelden	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen			
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Soms	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden	Zelden
Bloederige afscheiding	Zelden	-	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
Traumatische bloeding	Soms	Zelden	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden	Zelden	Zelden
Post-procedurele hematomen	Soms	-	-
Post-procedurele bloeding	Soms	-	-
Postoperatieve anemie	Zelden	-	-
Post-procedurele afscheiding	Soms	-	-
Wondsecretie	Soms	-	-
Chirurgische en medische verrichtingen			
Wonddrainage	Zelden	-	-
Post-procedurele drainage	Zelden	-	-

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

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

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

Primaire preventie van veneuze trombo-embolie in orthopedische chirurgie

In tabel 12 wordt per dosis het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen weergegeven tijdens de behandelperiode in de twee belangrijkste klinische studies naar VTE-preventie.

Tabel 12: Het aantal patiënten (%) met de bijwerking bloedingen

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

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

Tabel 13 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.

Tabel 13: Voorvallen van bloeding in een studie naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
Majeure bloeding	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracraniale bloeding	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatale bloeding	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mineure bloeding	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Alle bloedingen	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

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

Het klinische voordeel van dabigatran in vergelijking met warfarine ten aanzien van de preventie van CVA en systemische embolie en de afname van het risico op 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 Pradaxa.

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

Tabel 14 toont het aantal bloedingen in de gepoolde kernonderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). In de gepoolde onderzoeken waren de primaire eindpunten op het gebied van veiligheid (majeure bloeding, majeure of klinisch relevante bloeding en alle bloedingen) met dabigatran etexilaat significant lager dan met warfarine op een nominaal alfaniveau van 5%.

Tabel 14: Het aantal bloedingen in de onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II naar behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE)

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2456	2462	
Majeure bloedingen	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36 - 0,99)
Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09 - 2,74)
Ernstige gastro-intestinale bloeding	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36 - 1,93)
Levensbedreigende bloeding	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19 - 2,36)
Majeure bloedingen/klinische relevante bloedingen	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45 - 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59 - 0,77)
Alle gastro-intestinale bloedingen	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90 - 1,82)

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

Tabel 15 toont de bloedingen in het kernonderzoek RE-MEDY naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). Sommige bloedingen (MBE's/klinisch relevante bloedingen; alle bloedingen) waren significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die Pradaxa kregen in vergelijking met die patiënten die warfarine kregen.

Tabel 15: Bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE)

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio (HR) vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)
Behandelde patiënten	1430	1426	
Majeure bloedingen	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25 - 1,16)
Intracraniële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niet te berekenen*
Majeure GI-bloeding	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41 - 0,72)
Alle bloedingen	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61 - 0,83)
Alle GI-bloedingen	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87 - 2,20)

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

Tabel 16 geeft het aantal bloedingen weer in het kernonderzoek RE-SONATE naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). De prevalentie van sommige bloedingen (majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen en alle bloedingen) was significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die placebo kregen in vergelijking met de patiënten die Pradaxa kregen.

Tabel 16: Aantal bloedingen in het onderzoek RE-SONATE naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE)

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

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

Pediatrische patiënten (DVT/PE)

In het klinisch onderzoek 1160.88 kregen in totaal 9 jongeren (leeftijd 12 tot <18 jaar) met primaire VTE een orale aanvangsdosis dabigatran etexilaat van 1,71 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht. De dosis werd aangepast tot de streefdosering van 2,14 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht op grond van de dabigatranconcentraties die bepaald werden aan de hand van de verdunde trombinetijdtest en de klinische beoordeling. Tijdens de behandeling kregen 2 (22,1%) patiënten lichte, gerelateerde bijwerkingen (gastro-oesofageale reflux/buikpijn; buikklachten) en 1 (11,1%) patiënt had een niet-gerelateerde ernstige bijwerking (recidiverende VTE in het been) in de periode na behandeling > 3 dagen na het stoppen van dabigatran etexilaat.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie 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. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

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

In situaties waarin het anticoagulerend effect van Pradaxa snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum om de farmacodynamische eigenschappen van Praxada te antagونيسeren (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.4).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

Werkingsmechanisme

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 vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende 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. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

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

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

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

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

Primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) in de orthopedische chirurgie

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^e-75^e 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^e-75^e percentiel bereik).

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

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

- bedroeg het 90^e percentiel van dalconcentraties dabigatran in plasma 67 ng/ml (gemeten op 20-28 uur na de vorige dosis) (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

- bedroeg het 90^e percentiel van de aPTT bij dalconcentratie (20-28 uur na de vorige dosis) 51 seconden, wat 1,3 keer de bovengrens van normaal zou zijn.

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

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

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^e-75^e 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^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten met NVAf die behandeld werden met tweemaal daags 150 mg dabigatran etexilaat ter preventie van CVA en systemische embolie

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

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

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

- was het 90^e percentiel van de dalconcentraties van dabigatran in het plasma (10-16 uur na de vorige dosis) ongeveer 146 ng/ml,
- was de dal-ECT (10-16 uur na de vorige dosis) ongeveer 2,3 maal hoger dan de referentiewaarden van baseline, in lijn met het waargenomen 90^e percentiel van de ECT-verlenging van 74 seconden,
- was het 90^e percentiel van de dal-aPTT (10-16 uur na de vorige dosis) 62 seconden, dat is 1,8 maal de waarde op baseline.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

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

Klinische onderzoeken naar profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na grote gewrichts vervangende operaties

In 2 grote, gerandomiseerde, dubbelblinde dosisbevestigingsonderzoeken met parallelle groepen, kregen patiënten die een electieve grote orthopedische operatie ondergingen (één onderzoek bij knieervangende operatie en één onderzoek bij heupervangende operatie) 75 mg of 110 mg Pradaxa binnen 1-4 uur na de

operatie, en daarna vervolgens eenmaal daags 150 mg of 220 mg, wanneer hemostase was vastgesteld, of enoxaparine 40 mg op de dag voorafgaand aan de operatie en vervolgens dagelijks na de operatie. In het RE-MODEL-onderzoek (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 17). Beter resultaten werden gezien met de 220 mg dosering waarbij het gemiddelde iets beter was dan dat voor enoxaparine (tabel 17).

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 17.

Gegevens voor het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken zijn weergegeven in tabel 18.

Gegevens voor vastgestelde ernstige bloedingseindpunten zijn in tabel 19 hieronder weergegeven.

Tabel 17: Analyse van de belangrijkste VTE- en VTE-gerelateerde mortaliteit gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Trial	Pradaxa 220 mg eenmaal per dag	Pradaxa 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 18: Analyse van het totale aantal VTE en mortaliteit door alle oorzaken gedurende de behandelperiode in de orthopedische onderzoeken RE-MODEL en RE-NOVATE

Trial	Pradaxa 220 mg eenmaal per dag	Pradaxa 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 19: Belangrijke bloedingen (MBE) door behandeling in de afzonderlijke RE-MODEL- en RE-NOVATE-onderzoeken

Onderzoek	Pradaxa 220 mg eenmaal per dag	Pradaxa 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 NVAf, 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 multicenter multinational 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 CHADS₂-score van 2,1. De patiëntenpopulatie bestond voor 64% uit mannen, voor 70% uit patiënten van Kaukasische afkomst en voor 16% uit patiënten van Aziatische afkomst. Voor patiënten gerandomiseerd op warfarine was het gemiddelde percentage van tijd in 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 intracraniale bloeding, alle bloedingen en majeure bloedingen. Bij een dosis van 150 mg tweemaal per dag wordt het risico op ischemische en hemorragisch CVA, vasculaire dood, intracraniale bloeding en het totale aantal bloedingen significant verminderd in vergelijking met warfarine. De incidentie van majeure bloedingen bij deze dosis was vergelijkbaar met de incidentie bij warfarine. De incidentie van een myocardinfarct was bij dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag en 150 mg tweemaal per dag licht verhoogd vergeleken met warfarine (respectievelijk hazardratio 1,29; p=0,0929 en hazardratio 1,27; p=0,1240). Bij verbeterde controle van INR nemen de waargenomen voordelen van dabigatran etexilaat in vergelijking met warfarine af.

Tabellen 20 tot en met 22 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 20: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,89 (0,73 - 1,09)	0,65 (0,52 - 0,81)	
p-waarde superioriteit	p = 0,2721	p = 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 21: Analyse van het eerste optreden van ischemische of hemorragische CVA's tijdens de studie periode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,91 (0,74 - 1,12)	0,64 (0,51 - 0,81)	
p-waarde	0,3553	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazardratio 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)	104 (0,86)	134 (1,14)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	1,13 (0,89 - 1,42)	0,76 (0,59 - 0,98)	
p-waarde	0,3138	0,0351	
Hemorragisch CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,31 (0,17 - 0,56)	0,26 (0,14 - 0,49)	
p-waarde	0,0001	<0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 22: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door vasculaire dood tijdens de studieperiode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
Sterfte (alle oorzaken)			
Incidentie (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazardratio 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)
Hazardratio 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 23-25 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 23: Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64 - 1,87)	0,51 (0,26 - 0,98)
65 ≤ en < 75	0,86 (0,62 - 1,19)	0,67 (0,47 - 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66 - 1,17)	0,68 (0,50 - 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44 - 1,05)	0,67 (0,44 - 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	0,89 (0,61 - 1,31)	0,48 (0,31 - 0,76)
50 ≤ en < 80	0,91 (0,68 - 1,20)	0,65 (0,47 - 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51 - 1,28)	0,69 (0,43 - 1,12)

Bij het primaire veiligheidseindpunt 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. Het gelijktijdige gebruik van de bloedplaatjesaggregatieremmende middelen acetylsalicylzuur of clopidogrel verdubbelt ongeveer de incidentie van MBE's met zowel dabigatran etexilaat als warfarine. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS₂-score.

Tabel 24: Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,32 (0,18 - 0,57)	0,35 (0,20 - 0,61)
65 ≤ en < 75	0,71 (0,56 - 0,89)	0,82 (0,66 - 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84 - 1,23)	1,19 (0,99 - 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86 - 1,51)	1,35 (1,03 - 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,02 (0,79 - 1,32)	0,94 (0,73 - 1,22)
50 ≤ en < 80	0,75 (0,61 - 0,92)	0,90 (0,74 - 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43 - 0,82)	0,87 (0,65 - 1,17)
Gebruik van acetylsalicylzuur	0,84 (0,69 - 1,03)	0,97 (0,79 - 1,18)
Gebruik van clopidogrel	0,89 (0,55 - 1,45)	0,92 (0,57 - 1,48)

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

Het RE-LY-verlengingsonderzoek (RELY-ABLE) leverde aanvullende veiligheidsinformatie op over een cohort patiënten dat dezelfde dosis dabigatran etexilaat bleef gebruiken als die ze in het RE-LY-onderzoek toegewezen hadden gekregen. Patiënten kwamen in aanmerking voor het RELY-ABLE-onderzoek wanneer ze niet permanent gestopt waren met de onderzoeksmedicatie op het moment van hun laatste bezoek in het RE-LY-onderzoek. Geïnccludeerde patiënten bleven dezelfde dubbelblinde dosis dabigatran etexilaat krijgen die willekeurig was toegewezen in RE-LY, gedurende een follow-up van maximaal 43 maanden na RE-LY (totaal gemiddelde follow-up RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 jaar). 5897 patiënten werden geïnccludeerd. Zij vertegenwoordigden 49% van de patiënten die oorspronkelijk willekeurig dabigatran etexilaat toegewezen hadden gekregen in RE-LY en 86% van de patiënten die geschikt waren voor RELY-ABLE.

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

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

Gegevens uit niet-interventionele onderzoeken

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

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

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

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

Een prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek (fase IIIb) met geblindeerd eindpunt (PROBE) om de duale therapie met dabigatran etexilaat (110 mg of 150 mg tweemaal daags) plus clopidogrel of ticagrelor (P2Y₁₂-antagonist) vs. triple therapie met warfarine (aangepast aan een INR 2,0 - 3,0) plus clopidogrel of ticagrelor en aspirine te beoordelen, werd uitgevoerd onder 2725 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing hebben ondergaan (RE-DUAL PCI). Patiënten werden gerandomiseerd naar duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal daags, duale therapie met dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal daags of triple therapie met warfarine. Oudere patiënten buiten de Verenigde Staten (≥ 80 jaar voor alle landen, ≥ 70 jaar voor Japan) werden willekeurig toegewezen aan de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg of aan de groep met triple therapie met warfarine. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van majeure bloedingen op basis van de definitie van de ISTH of klinisch relevante niet-majeure bloeding.

De incidentie van het primaire eindpunt was 15,4% (151 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg vergeleken met 26,9% (264 patiënten) in de groep met triple therapie met warfarine (HR 0,52; 95% BI 0,42,0,63; $P < 0,0001$ voor non-inferioriteit en $P < 0,0001$ voor superioriteit) en 20,2% (154 patiënten) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 150 mg vergeleken met 25,7% (196 patiënten) in de overeenkomende groep met triple therapie met warfarine (HR 0,72; 95% BI 0,58, 0,88; $P < 0,0001$ voor non-inferioriteit en $P = 0,002$ voor superioriteit). Als onderdeel van de beschrijvende analyse was het aantal majeure bloedingen volgens TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) lager in de beide groepen met duale therapie met dabigatran etexilaat dan in de groep met triple therapie met warfarine: 14 incidenten (1,4%) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg vergeleken met 37 incidenten (3,8%) in de groep met triple therapie met warfarine (HR 0,37; 95% BI 0,20, 0,68; $P = 0,002$)

en 16 incidenten (2,1%) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 150 mg vergeleken met 30 incidenten (3,9%) in de overeenkomende groep met drievoudige behandeling met warfarine (HR 0,51; 95% BI 0,28, 0,93; P=0,03). Beide groepen met duale therapie met dabigatran etexilaat hadden lagere cijfers in intracraniale bloeding dan de overeenkomende groep met triple therapie met warfarine: 3 incidenten (0,3%) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg vergeleken met 10 incidenten (1,0%) in de groep met triple therapie met warfarine (HR 0,30; 95% BI 0,08, 1,07; P=0,06) en 1 incident (0,1%) in de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 150 mg vergeleken met 8 incidenten (1,0%) in de overeenkomende groep met triple therapie met warfarine (HR 0,12; 95% BI 0,02, 0,98; P=0,047). De incidentie van het samengestelde effectiviteitseindpunt voor overlijden, trombo-embolische incidenten (myocardinfarct, beroerte of systemische embolie) of ongeplande revascularisatie in de twee gecombineerde groepen duale therapie met dabigatran etexilaat was non-inferieur ten opzichte van de groep met triple therapie met warfarine (respectievelijk 13,7% vs. 13,4%; HR 1,04; 95% BI 0,84, 1,29; P=0,0047 voor non-inferioriteit). Er waren geen statistische verschillen in de individuele onderdelen van de effectiviteitseindpunten tussen ofwel groepen met duale therapie met dabigatran etexilaat ofwel groepen met triple therapie met warfarine.

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

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij volwassenen (behandeling DVT/PE)

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

In de gepoolde RE-COVER- en RE-COVER II-onderzoeken werden totaal 5153 patiënten gerandomiseerd. 5107 patiënten werden behandeld.

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

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

Tabel 25: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode voor de gepoolde onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	2553	2554
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Hazardratio vs. warfarine (95% -betrouwbaarheidsinterval)	1,09 (0,77, 1,54)	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% -betrouwbaarheidsinterval	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symptomatische DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% -betrouwbaarheidsinterval	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symptomatische PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% -betrouwbaarheidsinterval	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-gerelateerde dood	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% -betrouwbaarheidsinterval	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dood door alle oorzaken	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% -betrouwbaarheidsinterval	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

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

De doelstelling van RE-MEDY was de vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van oraal dabigatran etexilaat (150 mg tweemaal daags) met die van warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij langdurige behandeling en preventie van recidiverende, symptomatische DVT en/of PE. Totaal 2866 patiënten werden gerandomiseerd en 2856 patiënten werden behandeld. De duur van de behandeling met dabigatran etexilaat varieerde van 6 tot 36 maanden (mediaan 534,0 dagen). Bij patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 64,9%.

RE-MEDY heeft aangetoond dat behandeling met dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal daags non-inferieur is aan behandeling met warfarine (non-inferioriteits marge: 2,85 voor de hazardratio en 2,8 voor het risicoverschil).

Tabel 26: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode van het REMEDY-onderzoek

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	1430	1426
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Hazardratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)	1,44 (0,78 - 2,64)	
non-inferioriteitsmarge	2,85	
Patiënten met event na 18 maanden	22	17
Cumulatief risico na 18 maanden (%)	1,7	1,4
Risicoverschil vs. warfarine (%)	0,4	
95% betrouwbaarheidsinterval		
non-inferioriteitsmarge	2,8	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% betrouwbaarheidsinterval	2,12 - 3,95	1,77 - 3,48
Symptomatische DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,69 - 1,90	0,49 - 1,55
Symptomatische PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,34 - 1,28	0,11 - 0,82
VTE-gerelateerde dood	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,00 - 0,39	0,00 - 0,39
Dood door alle oorzaken	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,69 - 1,90	0,80 - 2,07

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

In RE-SONATE werd aangetoond dat dabigatran etexilaat superieur was aan placebo bij de preventie van recidiverende DVT/PE, met inbegrip van onverklaarde sterfgevallen, met een risicovermindering van 5,6% tot 0,4% (relatieve risicovermindering 92% gebaseerd op hazardratio) tijdens de behandelperiode ($p < 0,0001$). Alle secundaire en gevoeligheidsanalyses van het primaire eindpunt en alle secundaire eindpunten toonden de superioriteit aan van dabigatran etexilaat ten opzichte van placebo.

Het onderzoek omvatte een observationele follow-up van 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Na stopzetten van de studiemedicatie hield het effect aan tot het einde van de follow-up; dit wijst erop dat het aanvankelijke behandeldeffect van dabigatran etexilaat blijft bestaan. Er werd geen reboundeffect waargenomen. Aan het einde van de follow-up was het aantal VTE's bij patiënten in de dabigatranegroep 6,9% tegen 10,7% in de placebogroep (hazardratio 0,61 (95% BI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 27: Analyse van de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode in het onderzoek RE-SONATE

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van dabigatran etexilaat bij tweemaal daagse toediening gedurende 3 opeenvolgende dagen (totaal 6 doses) aan het einde van de standaard antistollingsbehandeling werden beoordeeld in een open-label onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid bij 9 stabiele jongeren (12 tot <18 jaar). Alle patiënten kregen een orale aanvangsdosis dabigatran etexilaat van 1,71 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht (80% van de volwassen dosis van 150 mg/70 kg, aangepast voor het lichaamsgewicht). Op grond van de dabigatranconcentraties en de klinische beoordeling werd de dosis vervolgens aangepast tot een streefdosis van 2,14 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht (100% van de volwassen dosis, aangepast voor het lichaamsgewicht). De dabigatran etexilaatcapsules werden kennelijk goed verdragen door dit kleine aantal patiënten met slechts drie lichte en voorbijgaande gastro-intestinale bijwerkingen, gemeld door twee patiënten. In lijn met de relatief lage blootstelling was de bloedstolling na 72 uur (aangenomen dalconcentratie van dabigatran in steady state of dicht bij steady state) slechts in geringe mate verlengd: de aPTT was maximaal 1,60 maal, ECT 1,86 maal en Hemoclot® TT (Anti-FIIa) 1,36 maal verlengd. De dabigatran plasmaconcentraties na 72 uur waren relatief laag, tussen 32,9 ng/ml en 97,2 ng/ml bij uiteindelijke doses tussen 100 mg en 150 mg (geometrisch gemiddelde dosis genormaliseerde totale plasmaconcentratie van dabigatran van 0,493 ng/ml/mg).

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, GI-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.

C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij steady state vergeleken met 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 (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.

Biotransformatie

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.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 28.

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 en 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 28: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie

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

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief open-label gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatran etexilaat kregen.

Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

De klaring van dabigatran door hemodialyse werd onderzocht bij 7 patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) zonder atriumfibrilleren. Patiënten werden gedurende vier uur gedialyseerd bij een dialysaatflow van 700 ml/min en een bloedflow van 200 ml/min of 350-390 ml/min. Dit resulteerde in een verwijdering van 50% tot 60% van respectievelijk de vrije of totale dabigatranconcentratie. De hoeveelheid stof die door dialyse geklaard

wordt is evenredig aan de snelheid van de bloedflow, tot een bloedflowsnelheid van 300 ml/min. De antistollingsactiviteit van dabigatran nam af naarmate de plasmaconcentraties afnamen en de procedure had geen invloed op de PK/PD-relatie.

De mediane 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 \geq 80 ml/min).

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

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

Oudere patiënten

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

Verminderde leverfunctie

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 \geq 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 \leq 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, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en -dynamiek van dabigatran.

Farmacokinetische interacties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De effecten die waargenomen zijn in 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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur

Acacia

Hypromellose

Dimeticon 350

Talk

Hydroxypropylcellulose

Capsulewand

Carrageenan

Kaliumchloride

Titaniumdioxide

Indigokarmijn (E132)

Hypromellose

Zwarte drukinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

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 10 x 1, 30 x 1 of 60 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking. Multiverpakking met drie verpakkingen van 60 x 1 harde capsules (180 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

Multiverpakking met twee verpakkingen van 50 x 1 harde capsules (100 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

Doos met 6 blisterverpakkingen (60 x 1) in witte geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

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:

- Eén individuele blister dient langs de geperforeerde lijn van de blisterstrip te worden afgescheurd.
- De folie aan de achterzijde dient te worden verwijderd en de capsule kan eruit worden gehaald.
- 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.
- Nadat de capsule eruit is gehaald, dient de schroefdop meteen weer op de fles te worden gedraaid en dient de fles goed te worden afgesloten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 december 2019

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).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Capsules met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en witte, 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 nonvalvulair atriumfibrilleren (NVAF) met één of meer risicofactoren, zoals CVA of TIA (transcient ischaemic attack) in de anamnese, leeftijd 75 jaar en ouder, hartfalen (New York Heart Association (NYHA) klasse ≥ 2), diabetes mellitus, hypertensie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

Bij alle patiënten en in het bijzonder bij ouderen (> 75 jaar), omdat nierinsufficiëntie vaak kan voorkomen bij deze leeftijdscategorie:

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

Aanvullende vereisten bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie en bij patiënten ouder dan 75 jaar:

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

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

Gebruiksduur

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

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

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

Vergeeten dosis

Een vergeten dosis Pradaxa 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.

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Omzetting van de behandeling

Omzetten van Pradaxa op parenterale anticoagulantia:

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

Omzetten van parenterale anticoagulantia op Pradaxa:

De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment van staken in geval van continue behandeling (bv. intraveneuze ongefractioneerde heparine (UFH)) te worden gestart met Pradaxa (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 Pradaxa met VKA
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van Pradaxa met VKA

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

Omzetten van Vitamine K-antagonisten (VKA) op Pradaxa:
De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is kan Pradaxa gegeven worden.

Cardioversie (CVA-preventie bij AF)

Patiënten kunnen dabigatran etexilaat blijven gebruiken terwijl cardioversie plaatsvindt.

Katheterablatie bij atriumfibrilleren (CVA-preventie bij AF)

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

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

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

Speciale populaties

Ouderen

Zie tabel 1 hierboven voor dosisaanpassingen voor deze populatie.

Patiënten met risico op bloedingen

Patiënten met een verhoogd bloedingsrisico (zie 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 (zie tabel 1 hierboven). Een stollingstest (zie rubriek 4.4) kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico veroorzaakt door overmatige blootstelling aan dabigatran. Als een overmatige blootstelling aan dabigatran is vastgesteld bij patiënten met een hoge kans op bloedingen, wordt een verlaagde dosis van 220 mg aanbevolen, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag. Indien klinisch relevante bloedingen optreden, dient de behandeling onderbroken te worden.

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

Verminderde nierfunctie

Het behandelen met Pradaxa van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (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.

Gelijktijdig gebruik van Pradaxa met lichte tot matig 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).

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig verapamil gebruiken (zie tabel 1 hierboven en de rubrieken 4.4 en 4.5) kan men overwegen om de dosering te verlagen naar 220 mg, ingenomen als 1 capsule van 110 mg tweemaal daags. In deze situaties dienen Pradaxa en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Gewicht

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2), maar nauwgezet medisch toezicht wordt aangeraden bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Voor de indicatie DVT/PE zijn de veiligheid en werkzaamheid van Pradaxa bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Pradaxa is bedoeld voor oraal gebruik.

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

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubrieken 5.2 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min)
- Actieve, klinisch significante bloedingen
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie van hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracranieële bloeding, bekende of vermoede oesofagusvarices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen
- Gelijktijdige behandeling met andere anticoagulantia zoals bv. ongefractioneerde heparine (UFH), laag moleculair gewicht heparines (enoxaparine, dalteparine enz.), heparine derivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde werking van de lever of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving

- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, dronedarone en de vaste dosis combinatie glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een kunsthartklep bij wie antistollingsbehandeling vereist is (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico op bloedingen

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

In situaties van levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding, wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran, snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.9).

In klinische onderzoeken werd Pradaxa gerelateerd aan een hogere incidentie van majeure gastro-intestinale bloedingen. Er werd een verhoogd risico waargenomen bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) bij het doseringsschema van tweemaal daags 150 mg. Andere risicofactoren (zie ook tabel 3) waren gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel en acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), alsmede de aanwezigheid van oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux

Risicofactoren

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

Tabel 3: Factoren 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"> • Matig verminderde nierfunctie (CrCL 30-50 ml/min) • Sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubrieken 4.3 en 4.5) • Gelijktijdig gebruik van lichte tot matige P-glycoproteïneremmers (bv. amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor; zie rubriek 4.5) <p><u>Minder belangrijk:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laag lichaamsgewicht (< 50 kg)
Farmacodynamische interacties (zie rubriek 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID • SSRI's of SNRI's • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Aandoeningen/ ingrepen met bijzonder risico op bloeding	<ul style="list-style-type: none"> • Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Recent bipt, groot trauma • Bacteriële endocarditis • Oesofagitis, gastritis of gastro-oesofageale reflux

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

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

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

Nauwgezet medisch toezicht

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

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

Het gebruik van Pradaxa staken

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

Indien ernstige bloedingen optreden, moet de behandeling worden gestopt, de bron van de bloeding worden onderzocht en gebruik van het specifieke antidotum Praxbind (idarucizumab) worden overwogen (zie rubriek 4.9 "Behandeling van bloedingscomplicaties").

Dosisverlaging

Een dosisverlaging dient te worden overwogen of wordt aanbevolen, zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Gebruik van protonpompremmers

De toediening van een protonpompremmer (PPI) kan overwogen worden om een gastro-intestinale bloeding te voorkomen.

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

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

De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1). De International Normalised Ratio (INR) test is onbetrouwbaar bij patiënten die Pradaxa gebruiken, en er zijn fout-positieve verhogingen van de INR-waarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

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

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

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

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

Operaties en ingrepen

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

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

Voorzichtigheid dient te worden betracht indien de behandeling tijdelijk wordt gestaakt voor ingrepen en het controleren van de antistolling is dan noodzakelijk. De klaring van dabigatran kan bij patiënten met 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.

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

Pradaxa dient tijdelijk te worden gestaakt. Wanneer het anticoagulerend effect van dabigatran snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum (Praxbind, idarucizumab) voor Pradaxa beschikbaar.

Bij neutralisatie van dabigatran therapie lopen patiënten het risico op trombose vanwege hun onderliggende ziekte of aandoening.

Als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld, kan de behandeling met Pradaxa 24 uur na de toediening van Praxbind (idarucizumab) weer worden hervat.

Subacute operaties/ingrepen

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

Electieve operatie

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

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

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

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

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 Pradaxa wordt toegediend. Deze patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op neurologische verschijnselen en klachten van spinale en epidurale hematomen.

Postoperatieve fase

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

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

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

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

Verminderde leverfunctie

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

Interactie met P-glycoproteïne-inductoren

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

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

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

Myocardinfarct (MI)

In het fase 3-onderzoek RE-LY (CVA-preventie bij AF, zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van MI respectievelijk 0,82, 0,81 en 0,64% per jaar bij respectievelijk 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.

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

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

Patiënten met actieve kanker (DVT/PE)

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld bij patiënten met actieve kanker en DVT/PE.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

Dabigatran etexilaat is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne. Van gelijktijdige toediening van P-glycoproteïneremmers (zie tabel 6) 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. Dosisverlagingen kunnen nodig zijn in combinatie met sommige P-glycoproteïneremmers (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

Tabel 6: Interacties met transporters

<i>P-glycoproteïneremmers</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</i>	
Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk 2,38-voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53-voudig en 2,49-voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatran etexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale AUC _{0-∞} en C _{max} -waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4-voudig en 2,3-voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1-voudig en 1,9-voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van in-vitroresultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.
Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatran etexilaat en de vastedosis-combinatie van de P-glycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
Tacrolimus	<i>In vitro</i> is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op P-glycoproteïne als dat gezien met itraconazol en ciclosporine. Dabigatran etexilaat en tacrolimus zijn niet samen klinisch onderzocht. Beperkte klinische gegevens met een ander P-glycoproteïnesubstraat (everolimus) suggereren echter dat de remming van P-glycoproteïne met tacrolimus zwakker is dan die waargenomen met sterke P-glycoproteïneremmers.
<i>Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubrieken 4.2 en 4.4)</i>	
Verapamil	<p>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).</p> <p>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 (ongeveer 2,8-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 2,5-voudige toename van de AUC). Het effect nam progressief af bij toediening van een preparaat met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC).</p> <p>Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (ongeveer 1,1-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,2-voudige toename van de AUC). Dit kan worden verklaard door de complete absorptie van dabigatran na 2 uur.</p>
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van 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 ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1000 mg. 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 namen respectievelijk gemiddeld 1,53-voudig en 1,56-voudig toe bij gelijktijdig gebruik van kinidine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Clarithromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C_{max} waargenomen.
Ticagrelor	Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg dabigatran etexilaat met een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor, waren de AUC en C_{max} van dabigatran respectievelijk 1,73 en 1,95 keer hoger. Na meerdere doses ticagrelor 90 mg tweemaal daags is de toename van de blootstelling aan dabigatran 1,56-voudig en 1,46-voudig voor respectievelijk de C_{max} en AUC. Bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor en 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state) waren de $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,49 maal en 1,65 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen. Bij toediening van een oplaaddosis van 180 mg ticagrelor 2 uur na 110 mg dabigatran etexilaat (in steady state), was de verhoging van $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran minder, namelijk respectievelijk 1,27 maal en 1,23 maal, vergeleken met toediening van dabigatran etexilaat alleen. Deze gespreide inname wordt aanbevolen bij de start van de inname van ticagrelor met een oplaaddosis. Bij gelijktijdige toediening van 90 mg ticagrelor tweemaal daags (onderhoudsdosis) met 110 mg dabigatran etexilaat waren de gecorrigeerde $AUC_{\tau,ss}$ en $C_{max,ss}$ van dabigatran respectievelijk 1,26 maal en 1,29 maal hoger dan na toediening van dabigatran etexilaat alleen.
Posaconazol	Tot op zekere hoogte remt posaconazol ook P-glycoproteïne, maar dit is niet klinisch onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer Pradaxa wordt toegediend met posaconazol.
<i>P-glycoproteïne-inductoren</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.</i>	
bv. rifampicine, sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>), carbamazepine of fenytoïne	Van gelijktijdige toediening wordt verwacht dat dit zal leiden tot verlaagde spiegels van dabigatran. 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.

<i>Proteaseremmers zoals ritonavir</i>	
<i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	
bv. ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van Pradaxa met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
<i>P-glycoproteïnesubstraat</i>	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie 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.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

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

Op basis van de gegevens die zijn verzameld uit de fase III-studie RE-LY (zie rubriek 5.1) is waargenomen dat bij het gelijktijdige gebruik van andere orale of parenterale anticoagulantia de incidentie van majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine ongeveer 2,5 maal verhoogd wordt. Dit is vooral gerelateerd aan situaties waarbij omzetting van het ene naar het andere anticoagulans plaatsvindt (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur of clopidogrel, verdubbelde ongeveer het risico op majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine (zie rubriek 4.4).

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

Tabel 7: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met dabigatran etexilaat worden gegeven. Bij chronisch gebruik in de RE-LY-studie verhoogden NSAID's het risico op bloedingen met ongeveer 50% bij zowel dabigatran etexilaat als warfarine.
Clopidogrel	Bij 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	Gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur en 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag kan het risico op bloeden verhogen van 12% naar 18% en 24% met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdig gebruik van heparines met een laag moleculair gewicht (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 dan na 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 dabigatran gerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.
--	--

Andere interacties

Tabel 8: Andere interacties

<u>Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)</u>	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in alle behandelde groepen in een klinisch fase III-onderzoek waarin dabigatran werd vergeleken met warfarine voor de preventie van CVA bij patiënten met atriumfibrilleren (RE-LY).
<u>Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden</u>	
Pantoprazol	Bij gelijktijdige toediening van Pradaxa en pantoprazol werd een afname in de AUC van dabigatran van ongeveer 30% waargenomen. Pantoprazol en andere protonpomp remmers (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.

Interacties gekoppeld 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid 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.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Pradaxa werd beoordeeld in een kernstudie waarbij onderzoek werd verricht naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, in twee actief gecontroleerde onderzoeken naar behandeling van DVT/PE en in één actief gecontroleerd DVT/PE-preventieonderzoek. In deze vier fase III-onderzoeken werden 16.709 patiënten blootgesteld aan Pradaxa (zie tabel 9).

Tabel 9: Aantal in de studie opgenomen patiënten, maximale dagelijkse dosis in fase III-studies

Indicatie	Aantal patiënten behandeld met Pradaxa	Maximale dagelijkse dosis
Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	6059 5983	300 mg 220 mg
behandeling van DVT/PE (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
preventie van DVT/PE (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

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), 14% van de patiënten die behandeld werden voor DVT/PE en 15% van de patiënten die preventief behandeld werden voor recidiverende DVT/PE bijwerkingen.

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

Omdat de patiëntenpopulaties die behandeld zijn voor de drie indicaties niet vergelijkbaar zijn en bloedingsvoorvallen verdeeld zijn over meerdere systeem/orgaanklassen (SOC), is de samenvattende beschrijving van majeure en andere bloedingen opgedeeld per indicatie en weergegeven in onderstaande tabellen 11-14.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 10 toont de bijwerkingen die zijn vastgesteld in studies en zijn gebleken uit gegevens na het in de handel brengen bij de indicaties: preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, DVT/PE-behandeling en preventie van DVT/PE. Ze zijn geclassificeerd naar systeemorgaanklasse (SOC) en gerangschikt volgens de volgende frequentie-indeling weergegeven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 10: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse/ Voorkeursterm.	Frequentie	
	Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren	DVT/PE-behandeling en -preventie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Anemie	Vaak	Soms
Verlaagd hemoglobine	Soms	Niet bekend
Trombocytopenie	Soms	Zelden
Verlaagde hematocriet	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms
Pruritus	Soms	Soms
Anafylactische reactie	Zelden	Zelden
Angio-oedeem	Zelden	Zelden
Urticaria	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		
Intracranieële bloedingen	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen		
Hematomen	Soms	Soms
Bloedingen	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

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

presenteren als zwakte, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn of onverklaarde zwelling, dyspneu en onverklaarde shock.

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

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

Tabel 11 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.

Tabel 11: Voorvallen van bloeding in een studie naar de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
Majeure bloeding	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracranieële bloeding	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Gastro-intestinale bloeding	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatale bloeding	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Mineure bloeding	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Alle bloedingen	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

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

Het klinische voordeel van dabigatran in vergelijking met warfarine ten aanzien van de preventie van CVA en systemische embolie en de afname van het risico op intracranieële bloedingen wordt behouden over verschillende subgroepen, 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 Pradaxa.

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

Tabel 12 toont het aantal bloedingen in de gepoolde kernonderzoeken RE-COVER en RE-COVER II waarin de behandeling van diepveneuze trombose (CVT) en longembolie (PE) getest werd. In de gepoolde onderzoeken waren de primaire eindpunten op het gebied van veiligheid (majeure bloeding, majeure of klinisch relevante bloeding en alle bloedingen) significant lager dan bij warfarine op een nominaal alfaniveau van 5%.

Tabel 12: Het aantal bloedingen in de onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II waarin de behandeling van diepveneuze trombose (CVT) en longembolie (PE) getest werd

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2456	2462	
Majeure bloedingen	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Intracranieële Bloeding	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Majeure gastro-intestinale bloeding	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Levensbedreigende bloeding	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Majeure bloedingen/klinische relevante bloedingen	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Alle gastro-intestinale bloedingen	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

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

Tabel 13 toont de bloedingen in het kernonderzoek RE-MEDY naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). Sommige bloedingen (MBEs/ klinisch relevante bloedingen en alle bloedingen) waren significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die Pradaxa kregen in vergelijking met de patiënten die warfarine kregen.

Tabel 13: Het aantal bloedingen in het onderzoek RE-MEDY naar de preventie van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE)

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine	Hazardratio (HR) vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)
Behandelde patiënten	1430	1426	
Majeure bloedingen	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25 - 1,16)
Intracranieële bloeding	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niet te berekenen*
Majeure GI-bloeding	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niet te berekenen*
Levensbedreigende bloeding	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niet te berekenen*
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41- 0,72)
Alle bloedingen	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61 - 0,83)
Alle GI-bloedingen	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87 - 2,20)

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

Tabel 14 geeft het aantal bloedingen weer in het kernonderzoek RE-SONATE naar de preventie van diepveneuze trombose en longembolie (PE). De prevalentie van sommige bloedingen (MBEs/klinisch relevante bloedingen en alle bloedingen) was significant lager bij een nominaal alfaniveau van 5% bij patiënten die placebo kregen in vergelijking met patiënten die Pradaxa kregen.

Tabel 14: Het aantal bloedingen in het onderzoek RE-SONATE naar de preventie van diepveneuze trombose en longembolie (PE)

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

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

Pediatrie patiënten (DVT/PE)

In klinisch onderzoek 1160.88 kregen in totaal 9 jongeren (leeftijd 12 tot <18 jaar) met primaire VTE een orale aanvangsdosis dabigatran etexilaat van 1,71 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht. De dosis werd aangepast tot de streefdosering van 2,14 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht op grond van de dabigatranconcentraties die bepaald werden aan de hand van de verdunde trombinetijdtest en de klinische beoordeling. Tijdens de behandeling kregen 2 (22,1%) patiënten lichte, gerelateerde bijwerkingen (gastro-oesofageale reflux/buikpijn; buikklachten) en 1 (11,1%) patiënt had een niet-gerelateerde ernstige bijwerking (SAE) (recidiverende VTE in het been) in de periode na behandeling > 3 dagen na het stoppen van dabigatran etexilaat.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

Bij vermoeden van overdosering kunnen stollingstesten helpen om het risico op bloedingen vast te stellen (zie 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. Aangezien dabigatran voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moet een adequate urineproductie op gang worden gehouden. Aangezien de eiwitbinding laag is, kan dabigatran worden gedialyseerd; er bestaat beperkte klinische ervaring die de bruikbaarheid van deze benadering in klinisch onderzoek aangeeft (zie rubriek 5.2).

Behandeling van bloedingscomplicaties

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

In situaties waarin het anticoagulerend effect van Pradaxa snel moet worden geneutraliseerd, is het specifieke antidotum om de farmacodynamische eigenschappen van Praxada te antagoniseren (Praxbind, idarucizumab) beschikbaar (zie rubriek 4.4).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, directe trombineremmers, ATC-code: B01AE07

Werkingsmechanisme

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 vrij trombine, fibrinegebonden trombine en trombinegeïnduceerde plaatjesaggregatie.

Farmacodynamische effecten

Dieronderzoeken *in vivo* en *ex vivo* hebben de antitrombotische werkzaamheid en de antistollingsactiviteit aangetoond van intraveneus toegediende dabigatran en oraal toegediende 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. Dabigatran verlengt de trombinetijd (TT), ECT en aPTT.

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

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

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

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

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^e-75^e 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^e-75^e percentiel bereik).

Bij patiënten met NVAf die behandeld werden met tweemaal daags 150 mg dabigatran etexilaat ter preventie van CVA en systemische embolie

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

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

- was het 90^e percentiel van de plasmadalconcentraties van dabigatran (10-16 uur na de vorige dosis) ongeveer 146 ng/ml,
- was de ECT-dal (10-16 uur na de vorige dosis) ongeveer 2,3 maal hoger dan de referentiewaarden van baseline, in lijn met het waargenomen 90^e percentiel van de ECT-verlenging van 74 seconden,
- was het 90^e percentiel van aPTT-dal (10-16 uur na de vorige dosis) 62 seconden, dat is 1,8 maal de waarde op baseline.

Van patiënten die behandeld worden voor recidiverende DVT en PE met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal daags zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

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

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

Het klinisch bewijs voor de werkzaamheid van dabigatran etexilaat is afkomstig uit het RE-LY-onderzoek (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), een multicenter multinational

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 CHADS₂-score van 2,1. De patiëntenpopulatie bestond voor 64% uit mannen, voor 70% uit patiënten van Kaukasische afkomst en voor 16% uit patiënten van Aziatische afkomst. Voor patiënten gerandomiseerd op warfarine was het gemiddelde percentage van tijd in 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 intracraniale bloeding, alle bloedingen en majeure bloedingen. Bij een dosis van 150 mg tweemaal per dag wordt het risico op ischemische en hemorragisch CVA, vasculaire dood, intracraniale bloeding en het totale aantal bloedingen 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 hazardratio 1,29; p=0,0929 en hazardratio 1,27; p=0,1240). Bij verbeterde controle van INR nemen de waargenomen voordelen van dabigatran etexilaat in vergelijking met warfarine af.

Tabellen 15 tot en met 17 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

Tabel 15: Analyse van het eerste optreden van CVA of systemische embolie (primair eindpunt) tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
p-waarde superioriteit	p = 0,2721	p = 0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 16: Analyse van het eerste optreden van ischemische of hemorragische CVA's tijdens de studie periode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-waarde	0,3553	0,0001	
Systemische embolie			
Incidentie (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Hazardratio 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)	104 (0,86)	134 (1,14)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-waarde	0,3138	0,0351	
Hemorragisch CVA			
Incidentie (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Hazardratio t.o.v. warfarine (95% BI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-waarde	0,0001	<0,0001	

% refereert aan de jaarlijkse incidentie

Tabel 17: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door vasculaire dood tijdens de studieperiode van de RE-LY-studie

	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Aantal gerandomiseerde patiënten	6015	6076	6022
Sterfte (alle oorzaken)			
Incidentie (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Hazardratio 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)
Hazardratio 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 18 en 19 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 18: Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor CVA/systemische embolie per subgroep

Eindpunt	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ en < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ en < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

Bij het primaire veiligheidseindpunt 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. Het gelijktijdige gebruik van de bloedplaatjesaggregatieremmende middelen acetylsalicylzuur of clopidogrel verdubbelt de incidentie van MBE's met zowel dabigatran etexilaat als warfarine. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en CHADS₂-score.

Tabel 19: Hazardratio en 95% betrouwbaarheidsinterval voor majeure bloedingen per subgroep

Eindpunt	Pradaxa 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Pradaxa 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ en < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ en < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ en < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Gebruik van acetylsalicylzuur	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Gebruik van clopidogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

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

die willekeurig was toegewezen in RE-LY, gedurende een follow-up van maximaal 43 maanden na RE-LY (totaal gemiddelde follow-up RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 jaar). 5897 patiënten werden geïnccludeerd. Zij vertegenwoordigden 49% van de patiënten die oorspronkelijk willekeurig dabigatran etexilaat toegewezen hadden gekregen in RE-LY en 86% van de patiënten die geschikt waren voor RELY-ABLE.

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

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

Gegevens uit niet-interventionele onderzoeken

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

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

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

Patiënten die bij atriumfibrilleren katheterablatie ondergaan

Er is een prospectief, gerandomiseerd, open-label verkennend onderzoek uitgevoerd in meerdere centra, met een geblindeerde, centraal beoordeelde evaluatie van de eindpunten (RE-CIRCUIT), waarbij 704 patiënten die stabiel met anticoagulantia werden behandeld werden geïnccludeerd. In het onderzoek werd bij toepassing van katheterablatie bij paroxismaal of persistent atriumfibrilleren het ononderbroken gebruik van tweemaal daags 150 mg dabigatran etexilaat vergeleken met het ononderbroken gebruik van, op geleide van een aan de INR aangepaste dosis, warfarine. Van de 704 geïnccludeerde patiënten ondergingen er 317 ablatie bij atriumfibrilleren bij ononderbroken gebruik van dabigatran en 318 ondergingen ablatie bij atriumfibrilleren bij ononderbroken gebruik van warfarine. Bij alle patiënten werd voorafgaand aan katheterablatie een transoesofageale echocardiografie (TEE) gemaakt. De primaire uitkomst (beoordeelde ernstige bloeding volgens de ISTH-criteria) deed zich in de dabigatran etexilaatgroep voor bij 5 (1,6%) patiënten en in de warfarinegroep bij 22 (6,9%) patiënten (risicoverschil -5,3%; 95% BI -8,4, -2,2; P=0,0009). In de dabigatran etexilaatgroep deed zich vanaf het moment van ablatie tot aan 8 weken na ablatie geen beroerte/systemische embolie/TIA (samengesteld) voorval voor, terwijl zich in de warfarinegroep één voorval (TIA) voordeed. Dit verkennend onderzoek heeft aangetoond dat bij ablatie gebruik van dabigatran etexilaat gepaard ging met een significante daling van de incidentie van MBE in vergelijking met een aan de INR aangepaste dosis warfarine.

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

Een prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek (fase IIIb) met geblindeerd eindpunt (PROBE) om de duale therapie met dabigatran etexilaat (110 mg of 150 mg tweemaal daags) plus clopidogrel of ticagrelor (P2Y₁₂-antagonist) vs. triple therapie met warfarine (aangepast aan een INR 2,0 - 3,0) plus clopidogrel of ticagrelor en aspirine te beoordelen, werd uitgevoerd onder 2725 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing hebben ondergaan (RE-DUAL PCI). Patiënten werden gerandomiseerd naar duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal daags, duale therapie, met dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal daags of triple therapie met warfarine. Oudere patiënten buiten de Verenigde Staten (≥ 80 jaar voor alle landen, ≥ 70 jaar voor Japan) werden willekeurig toegewezen aan de groep met duale therapie met dabigatran etexilaat 110 mg of aan de groep met triple therapie met warfarine. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van majeure bloedingen op basis van de definitie van de ISTH of klinisch relevante niet-majeure bloeding.

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

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

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) bij volwassenen (DVT/PE-behandeling)

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

In de gepoolde RE-COVER en RE-COVER II-onderzoeken werden totaal 5153 patiënten gerandomiseerd. 5107 patiënten werden behandeld.

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

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

Tabel 20: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode voor de gepoolde onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	2553	2554
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Hazardratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheids- interval)	1,09 (0,77, 1,54)	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% betrouwbaarheidsinterval	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Symptomatische DVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% betrouwbaarheidsinterval	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Symptomatische PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-gerelateerde dood	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Dood door alle oorzaken	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% betrouwbaarheidsinterval	1,49, 2,62	1,52, 2,66

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

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallelle groepen werden verricht bij patiënten die eerder waren behandeld met anticoagulantia. In RE-MEDY (warfarine-gecontroleerd) werden patiënten opgenomen die al 3 tot 12 maanden behandeld waren en bij wie verdere behandeling met anticoagulantia nodig was en in RE-SONATE, placebogecontroleerd, werden patiënten opgenomen die al 6 tot 18 maanden behandeld werden met vitamine K-remmers.

De doelstelling van RE-MEDY was vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van oraal dabigatran etexilaat (150 mg tweemaal daags) met die van warfarine (streef-INR 2,0-3,0) bij langdurige behandeling en preventie van recidiverende, symptomatische DVT en/of PE. Totaal 2866 patiënten werden gerandomiseerd en 2856 patiënten werden behandeld. De duur van de behandeling met dabigatran etexilaat varieerde van 6 tot 36 maanden (mediaan 534,0 dagen). Bij patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,0-3,0) 64,9%.

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

Tabel 21: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode van het RE-MEDY-onderzoek

	Pradaxa 150 mg tweemaal daags	Warfarine
Behandelde patiënten	1430	1426
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Hazardratio vs. warfarine (95% betrouwbaarheidsinterval)	1,44 (0,78, 2,64)	
non-inferioriteitsmarge	2,85	
Patiënten met bloeding na 18 maanden	22	17
Cumulatief risico na 18 maanden (%)	1,7	1,4
Risicoverschil vs. warfarine (%)	0,4	
95% betrouwbaarheidsinterval		
non-inferioriteitsmarge	2,8	
Secundaire eindpunten werkzaamheid		
Recidiverende symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% betrouwbaarheidsinterval	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Symptomatische DVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Symptomatische PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-gerelateerde dood	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Dood door alle oorzaken	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% betrouwbaarheidsinterval	0,69, 1,90	0,80, 2,07

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

In RE-SONATE werd aangetoond dat dabigatran etexilaat superieur was aan placebo bij de preventie van recidiverende DVT/PE, met inbegrip van onverklaarde sterfgevallen, met een risicovermindering van 5,6% tot 0,4% (relatieve risicovermindering van 92% gebaseerd op de hazardratio) tijdens de behandelperiode ($p < 0,0001$). Alle secundaire en gevoeligheidsanalyses van het primaire eindpunt en alle secundaire eindpunten toonden superioriteit van dabigatran etexilaat ten opzichte van placebo.

Het onderzoek omvatte een observationele follow-up van 12 maanden na beëindiging van de behandeling. Na stopzetten van de studiemedicatie hield het effect aan tot het einde van de follow-up; dit wijst erop dat het aanvankelijke behandelresultaat van dabigatran etexilaat blijft bestaan. Er werd geen reboundeffect waargenomen. Aan het einde van de follow-up was het aantal VTE's bij patiënten in de dabigatran-groep 6,9% tegen 10,7% in de placebogroep (hazardratio 0,61 (95% BI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 22: Analyse van de primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de ‘post-treatment’-periode in het onderzoek RE-SONATE

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van dabigatran etexilaat bij tweemaal daagse toediening gedurende 3 opeenvolgende dagen (totaal 6 doses) aan het einde van de standaard antistollingsbehandeling werden beoordeeld in een open-label onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid bij 9 stabiele jongeren (12 tot <18 jaar). Alle patiënten kregen een orale aanvangsdosis dabigatran etexilaat van 1,71 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht (80% van de volwassen dosis van 150 mg/70 kg, aangepast voor het lichaamsgewicht). Op grond van de dabigatranconcentraties en de klinische beoordeling werd de dosis vervolgens aangepast tot een streefdosis van 2,14 (\pm 10%) mg/kg lichaamsgewicht (100% van de volwassen dosis, aangepast voor het lichaamsgewicht). De dabigatran etexilaatcapsules werden kennelijk goed verdragen door dit kleine aantal

patiënten met slechts drie lichte en voorbijgaande gastro-intestinale bijwerkingen, gemeld door twee patiënten. In lijn met de relatief lage blootstelling was de bloedstolling na 72 uur (aangenomen dalconcentratie van dabigatran in steady state of dicht bij steady state) slechts in geringe mate verlengd: de aPTT was maximaal 1,60 maal, ECT 1,86 maal en Hemoclot® TT (Anti-FIIa) 1,36 maal verlengd. De dabigatran plasmaconcentraties na 72 uur waren relatief laag, tussen 32,9 ng/ml en 97,2 ng/ml bij uiteindelijke doses tussen 100 mg en 150 mg (geometrisch gemiddelde dosis genormaliseerde totale plasmaconcentratie van dabigatran van 0,493 ng/ml/mg).

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, GI-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.

C_{max} en AUC waren dosisproportioneel.

De orale biologische beschikbaarheid kan 75% hoger zijn na een enkelvoudige dosis en 37% hoger bij steady state vergeleken met 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 (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.

Biotransformatie

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.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 23.

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

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

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal- en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief open-label gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAF-patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 15-30 ml/min) die tweemaal per dag 75 mg dabigatran etexilaat kregen.

Dit schema leidde tot een geometrisch gemiddelde dalconcentratie van 155 ng/ml (gCV van 76,9%), gemeten vlak vóór toediening van de volgende dosis, en tot een geometrisch gemiddelde piekconcentratie van 202 ng/ml (gCV van 70,6%), gemeten twee uur na de toediening van de laatste dosis.

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

De mediane 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).

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

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

Oudere patiënten

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

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

Verminderde leverfunctie

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 etnische verschillen waargenomen tussen patiënten van Kaukasische, Afro-Amerikaanse, Latijns-Amerikaanse, Japanse of Chinese afkomst met betrekking tot de farmacokinetiek en -dynamiek van dabigatran.

Farmacokinetische interacties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De effecten die waargenomen zijn in 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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Tartaarzuur

Acacia

Hypromellose

Dimeticon 350

Talk

Hydroxypropylcellulose

Capsulewand

Carrageenan

Kaliumchloride

Titaniumdioxide

Indigokarmijn (E132)

Hypromellose

Zwarte drukinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide

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 10 x 1, 30 x 1 of 60 x 1 harde capsules in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.
Multiverpakking met drie verpakkingen van 60 x 1 harde capsules (180 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

Multiverpakking met twee verpakkingen van 50 x 1 harde capsules (100 harde capsules) in geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

Doos met 6 blisterverpakkingen (60 x 1) in witte geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakking.

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:

- Eén individuele blister dient langs de geperforeerde lijn van de blisterstrip te worden afgescheurd.
- De folie aan de achterzijde dient te worden verwijderd en de capsule kan eruit worden gehaald.
- 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.
- Nadat de capsule eruit is gehaald, dient de schroefdop meteen weer op de fles te worden gedraaid en dient de fles goed te worden afgesloten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2008

Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 december 2019

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