1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pradaxa® 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg dabigatran etexilaat (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Capsules met lichtblauwe, ondoorzichtige bovenste capsulehelft en witte, ondoorzichtige onderste capsulehelft, maat 0 (ongeveer 22 × 8 mm), gevuld met gelige pellets. Op de bovenste capsulehelft staat het bedrijfslogo 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 niet-valvulair 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.

Behandeling van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf het moment dat het kind zacht voedsel kan doorslikken tot jonger dan 18 jaar.

Voor dosisvormen aangepast aan de leeftijd, zie rubriek 4.2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Pradaxa capsules kunnen worden gebruikt bij volwassenen en pediatrische patiënten van 8 jaar of ouder die de capsules in hun geheel kunnen doorslikken. Pradaxa omhuld granulaat kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar zodra het kind zacht voedsel kan doorslikken

Bij omschakeling tussen formuleringen kan het nodig zijn om de voorgeschreven dosis te veranderen. De dosis die wordt vermeld in de relevante doseringstabel van een formulering dient te worden voorgeschreven op basis van het gewicht en de leeftijd van het kind.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met één of meer risicofactoren (CVApreventie bij AF)
Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)

De aanbevolen doses dabigatran etexilaat 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)	Dabigatran etexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags
Behandeling van DVT en PE en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen (DVT/PE)	Dabigatran etexilaat 300 mg ingenomen als één capsule van 150 mg tweemaal daags na behandeling met een parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen
Dosisverlaging aanbevolen	
Patiënten van 80 jaar of ouder	dagelijkse dosis dabigatran etexilaat 220 mg, ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal daags
Patiënten die gelijktijdig verapamil krijgen	
Dosisverlaging ter overweging	
Patiënten in de leeftijd van 75-80 jaar	dagelijkse dosis dabigatran etexilaat van 300 mg of 220 mg moet geselecteerd worden op basis van een individuele beoordeling van het risico op tromboembolische voorvallen en bloedingen
Patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min)	
Patiënten met gastritis, oesofagitis of gastrooesofageale reflux	
Andere patiënten met een verhoogd risico op bloedingen	

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

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

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling met dabigatran etexilaat

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

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

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

- Tijdens de behandeling met dabigatran etexilaat 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 CockcroftGaultmethode.

Gebruiksduur

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

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

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

Vergeten dosis

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

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

Het gebruik van dabigatran etexilaat staken

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

Omzetting van de behandeling

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

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

Omzetten van dabigatran etexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):
Pas het moment waarop met de VKA wordt begonnen als volgt aan op basis van CrCl:

- CrCl ≥ 50 ml/min, begin 3 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA
- CrCl ≥ 30 - < 50 ml/min, begin 2 dagen vóór stopzetting van dabigatran etexilaat met VKA

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

Omzetten van VKA op dabigatran etexilaat:
De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is, kan dabigatran etexilaat 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 dabigatran etexilaat worden behandeld. De behandeling met dabigatran etexilaat hoeft niet te worden onderbroken (zie rubriek 5.1).

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

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

Speciale populaties

Ouderen

Zie tabel 1 hierboven voor dosisaanpassingen voor deze populatie.

Patiënten met risico op bloedingen

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

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

Verminderde nierfunctie

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

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (CrCl 50 - ≤ 80 ml/min). Voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (CrCl 30-50 ml/min) is de aanbevolen dosis dabigatran etexilaat 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 dabigatran etexilaat ingenomen als één capsule van 110 mg tweemaal per dag te worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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

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

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig verapamil gebruiken (zie tabel 1 hierboven en rubriek 4.4 en 4.5). In deze situatie dienen dabigatran etexilaat en verapamil op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden.

Gewicht

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

Geslacht

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

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

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

De aanbevolen dosis dabigatran etexilaat-capsules is gebaseerd op het gewicht en de leeftijd van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 3. De dosis moet in de loop van de behandeling worden aangepast aan het gewicht en de leeftijd.

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

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

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

Enkelvoudige doses waarvoor meer dan één capsule nodig is:
300 mg: twee capsules van 150 mg of
vier capsules van 75 mg
260 mg: één capsule van 110 mg plus één capsule van 150 mg of
één capsule van 110 mg plus twee capsules van 75 mg
220 mg: twee capsules van 110 mg
185 mg: één capsule van 75 mg plus één capsule van 110 mg
150 mg: één capsule van 150 mg of
twee capsules van 75 mg

Bepaling van de nierfunctie voor aanvang van en tijdens de behandeling

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

Het behandelen met dabigatran etexilaat van pediatrische patiënten met eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m^2 moeten worden behandeld met de dosis volgens tabel 3.

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

Gebruiksduur

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

Vergeten dosis

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

Het gebruik van dabigatran etexilaat staken

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

Omzetting van de behandeling

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

Omzetten van parenterale anticoagulantia op dabigatran etexilaat:
De toediening van het parenterale antistollingsmiddel dient te worden gestaakt en er dient 0 tot 2 uur voordat de eerstvolgende dosis van de andere behandeling gepland was, of op het moment dat een continue behandeling wordt gestaakt (bijvoorbeeld intraveneuze ongefractioneerde heparine

(UFH)) te worden gestart met dabigatran etexilaat (zie rubriek 4.5).

Omzetten van dabigatran etexilaat-behandeling op vitamine K-antagonisten (VKA):
Patiënten moeten 3 dagen voordat ze het gebruik van dabigatran etexilaat staken, starten met VKA.
Omdat dabigatran etexilaat invloed kan hebben op de *International Normalised Ratio* (INR), zal de INR het effect van VKA's pas beter weergeven als dabigatran etexilaat gedurende ten minste 2 dagen is gestopt. Tot dan moeten de INRwaarden met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Omzetten van VKA op dabigatran etexilaat:
De behandeling met VKA dient gestopt te worden. Zodra de INR < 2,0 is, kan dabigatran etexilaat gegeven worden.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor oraal gebruik.
De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water om afgifte in de maag te vergemakkelijken.
Patiënten dienen te worden geïnstrueerd de capsule niet te openen, omdat dit het risico op bloedingen kan verhogen (zie rubriek 5.2 en 6.6).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstig verminderde nierfunctie (CrCl < 30 ml/min) bij volwassen patiënten
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m^2 bij pediatrische patiënten
- Actieve, klinisch significante bloeding
- Laesie of aandoening die als een significante risicofactor voor majeure bloedingen wordt beschouwd. Hiertoe kunnen behoren: bestaande of recente gastrointestinale 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 ongefractioneerde heparine (UFH), laagmoleculairgewicht heparines (LMWH, zoals enoxaparine, dalteparine enz.), heparinederivaten (fondaparinux enz.), orale anticoagulantia (warfarine, rivaroxaban, apixaban enz.), behalve onder specifieke omstandigheden. Dit betreft het omschakelen van antistollingsbehandeling (zie rubriek 4.2), wanneer UFH wordt gegeven in een dosis om een centraal veneuze of een arteriële katheter doorgankelijk te houden, of wanneer UFH wordt gegeven tijdens katheterablatie bij atriumfibrilleren (zie rubriek 4.5)
- Verminderde leverfunctie of leveraandoening die naar verwachting invloed heeft op de overleving
- Gelijktijdige behandeling met de volgende sterke P-glycoproteïneremmers: systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, 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

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

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

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

Risicofactoren

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

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

	Risicofactor
Farmacodynamische en farmacokinetische factoren	Leeftijd ≥ 75 jaar
Factoren die de dabigatranplasmaspiegels verhogen	Belangrijk: • Matig verminderde nierfunctie bij volwassen patiënten (CrCl 30-50 ml/min) • Sterke P-glycoproteïneremmers (zie rubriek 4.3 en 4.5) • Gelijktijdig gebruik van lichte tot matige P-glycoproteïneremmers (bijvoorbeeld amiodaron, verapamil, kinidine en ticagrelor; zie rubriek 4.5) Minder belangrijk: • Laag lichaamsgewicht (< 50 kg) bij volwassen patiënten
Farmacodynamische interacties (zie rubriek 4.5)	• Acetylsalicylzuur en andere bloedplaatjesaggregatieremmers zoals clopidogrel • NSAID's • SSRI's of SNRI's • Andere geneesmiddelen die een verminderde hemostase kunnen veroorzaken
Aandoeningen/ingrepen met bijzonder risico op bloeding	• Aangeboren of opgelopen stollingsaandoeningen • Trombocytopenie of een afwijking in de functie van bloedplaatjes • Recent biopt, groot trauma • Bacteriële endocarditis • Oesofagitis, gastritis of gastrooesofageale reflux

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

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

Voorzorgsmaatregelen en behandeling van het risico op bloedingen

Voor de behandeling van bloedingscomplicaties, zie ook rubriek 4.9.

Beoordeling van de verhouding tussen voordelen en risico's

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

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

Nauwgezet klinisch toezicht

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

Het gebruik van dabigatran etexilaat staken

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

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

Gebruik van protonpompremmers

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

Laboratoriumonderzoek naar stollingsparameters

Hoewel bij behandeling met dit geneesmiddel over het algemeen geen routinematige controle van de antistolling nodig is, kan het meten van de antistolling als gevolg van dabigatran nuttig zijn om overmatige blootstelling aan dabigatran te signaleren bij aanvullende risicofactoren.
De verdunde trombinetijd (dTT), de ecarinestollingstijd (ECT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) kunnen nuttige informatie verschaffen, maar de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd vanwege de verschillen tussen de testen (zie rubriek 5.1).
De *international normalised ratio* (INR)test is onbetrouwbaar bij patiënten die dabigatran etexilaat gebruiken, en er zijn foutpositieve verhogingen van de INRwaarde gemeld. INR-testen dienen daarom niet uitgevoerd te worden.

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

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

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

Gebruik van fibrinolytische geneesmiddelen voor de behandeling van acute ischemische CVA

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

Operaties en ingrepen

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

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

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

Spoedeisende operaties of spoedeisende ingrepen

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

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

Subacute operaties/ingrepen

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

Electieve operatie

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

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

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

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

De regels voor het staken van de behandeling voorafgaand aan invasieve of operatieve procedures voor pediatrische patiënten zijn samengevat in tabel 7.

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

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

Spinale anesthesie/epidurale anesthesie/lumbaalpunctie

Ingrepen zoals spinale anesthesie kunnen volledige hemostase vereisen.

Het risico op spinale of epidurale hematomen kan verhoogd zijn in geval van traumatisch of herhaald prikken of door langdurig gebruik van epidurale katheters. Na het verwijderen van de katheter moet ten minste 2 uur verstrijken voordat de eerste dosis dabigatran etexilaat 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 dabigatran etexilaat zo snel mogelijk hervat/gestart te worden, mits de klinische situatie dit toelaat en adequate hemostase is bereikt.

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

Patiënten met een hoog overlijdensrisico tijdens operaties en met intrinsieke risicofactoren voor tromboembolische voorvallen

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

Verminderde leverfunctie

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

Interactie met Pglycoproteïneinductoren

Van gelijktijdige toediening met Pglycoproteïneinductoren wordt verwacht dat dit de plasmaconcentraties van dabigatran verlaagt; dit dient daarom

vermeden te worden (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Patiënten met antifosfolipidensyndroom

Direct werkende oraal in te nemen antistollingsmiddelen zoals 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, anticardiolipineantilichamen en antibèta 2glycoproteïne 1-antilichamen) in verband kunnen worden gebracht met een verhoogd aantal recidiverende trombosevoorvallen in vergelijking met een behandeling met vitamine Kantagonisten.

Myocardinfarct (MI)

In het fase IIIonderzoek RELY (CVApreventie 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 linkerventrikelejectiefractie < 40 %, patiënten met een matig verminderde nierfunctie. Verder werd een verhoogd risico op myocardinfarct waargenomen bij patiënten die gelijktijdig ook acetylsalicylzuur plus clopidogrel of alleen clopidogrel gebruikten.

In de drie actief gecontroleerde DVT/PE fase IIIonderzoeken 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 REMEDY. In dit onderzoek was de toename statistisch significant (p = 0,022).

In het RESONATEonderzoek, 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, pediatrische VTE)

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

Pediatrische patiënten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met transporters

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

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

Tabel 8: Interacties met transporters

P-glycoproteïneremmers	
Gelijktijdig gebruik gecontraindiceerd (zie rubriek 4.3)	
Ketoconazol	Ketoconazol deed de totale $AUC_{0-\infty}$ en C_{max}waarden van dabigatran respectievelijk 2,38voudig en 2,35-voudig toenemen na een enkelvoudige orale dosis van 400 mg, en respectievelijk 2,53voudig en 2,49voudig toenemen na meervoudige orale toediening van 400 mg ketoconazol eenmaal daags.
Dronedarone	Wanneer dabigatran etexilaat en dronedarone tegelijkertijd werden gegeven, namen de totale $AUC_{0\infty}$ en C_{max}waarden van dabigatran respectievelijk ongeveer 2,4voudig en 2,3voudig toe na meervoudige toediening van 400 mg dronedarone tweemaal daags, en respectievelijk ongeveer 2,1voudig en 1,9voudig na een enkelvoudige dosis van 400 mg.
Itraconazol, ciclosporine	Op basis van *invitro*resultaten kan een vergelijkbaar effect als met ketoconazol worden verwacht.

Glecaprevir/pibrentasvir	Bij gelijktijdig gebruik van dabigatran etexilaat en de vaste dosiscombinatie van de Pglycoproteïneremmers glecaprevir/pibrentasvir is een verhoogde blootstelling aan dabigatran aangetoond en is er mogelijk een groter bloedingsrisico.
Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen	
Tacrolimus	*In vitro* is gevonden dat tacrolimus een vergelijkbaar remmend effect heeft op Pglycoproteïne 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.
Voorzichtigheid geboden in geval van gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.2 en 4.4)	
Verapamil	Bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat (150 mg) en oraal verapamil, waren de C_{max} en AUC van dabigatran toegenomen maar de mate van deze toename hangt af van de timing van de toediening en de formulering van verapamil (zie rubriek 4.2 en 4.4). De grootste toename van dabigatranblootstelling werd waargenomen bij de eerste dosis van een verapamilformulering met directe afgifte toegediend 1 uur vóór 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 formulering met verlengde afgifte (ongeveer 1,9-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,7-voudige toename van de AUC) of bij toediening van meerdere doses verapamil (ongeveer 1,6-voudige toename van de C_{max} en ongeveer 1,5-voudige toename van de AUC). Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na 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.
Amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van dabigatran etexilaat en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg amiodaron waren de omvang en de snelheid van absorptie van amiodaron en zijn actieve metaboliet DEA in wezen onveranderd. De AUC en de C_{max} van dabigatran namen respectievelijk ongeveer 1,6-voudig en 1,5-voudig toe. Met het oog op de lange halfwaardetijd van amiodaron zou de kans op een interactie nog weken na het stoppen van amiodaron kunnen bestaan (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Kinidine	Een dosis van 200 mg kinidine werd eenmaal per 2 uur gegeven tot een totale dosis van 1.000 mg. 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 rubriek 4.2 en 4.4).
Claritromycine	Bij gelijktijdige toediening van claritromycine (500 mg tweemaal per dag) en dabigatran etexilaat bij gezonde vrijwilligers, werd een ongeveer 1,19-voudige toename van de AUC en een ongeveer 1,15-voudige toename van de C_{max} waargenomen.
Ticagrelor	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 dabigatran etexilaat gelijktijdig met posaconazol wordt toegediend.
P-glycoproteïne-inductoren	
Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden.	

bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), 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.
Proteaseremmers zoals ritonavir	
Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen	
bijvoorbeeld ritonavir en combinaties hiervan met andere proteaseremmers	Deze beïnvloeden P-glycoproteïne (zowel remming als inductie). Deze middelen zijn niet onderzocht en gelijktijdige behandeling van dabigatran etexilaat met deze middelen wordt daarom niet aanbevolen.
P-glycoproteïnesubstraat	
Digoxine	In een onderzoek bij 24 gezonde vrijwilligers, bij wie dabigatran etexilaat tegelijkertijd met digoxine werd toegediend, werden geen veranderingen in de blootstelling aan digoxine en geen klinisch relevante veranderingen in de blootstelling aan dabigatran waargenomen.

Anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

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

Op basis van de gegevens die zijn verzameld uit de fase IIIstudie 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). Gelijktijdig gebruik van bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur of clopidogrel, verdubbelde ongeveer het percentage van majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine (zie rubriek 4.4).

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

Tabel 9: Interacties met anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen

NSAID's	Van NSAID's, kortdurend gegeven als pijnstillers, is aangetoond dat er geen relatie is met een verhoogd bloedingsrisico als ze in combinatie met 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 $AUC_{T,SS}$ en $C_{max,SS}$ van dabigatran en de mate van bloedstolling bij dabigatran of de remming van de bloedplaatjesaggregatie als gevolg van het clopidogreleffect in wezen onveranderd in vergelijking met de combinatiebehandeling en de respectievelijke monotherapieën. Bij een oplaaddosis van 300 mg of 600 mg clopidogrel werden de $AUC_{T,SS}$ 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 bloedingen verhogen van 12 % naar 18 % en 24 % met respectievelijk 81 mg en 325 mg acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.4).
LMWH	Het gelijktijdige gebruik van LMWH's, zoals enoxaparine, en dabigatran etexilaat is niet specifiek onderzocht. Na het overstappen van een 3 dagen durende behandeling met eenmaal daags 40 mg enoxaparine s.c., was de blootstelling aan dabigatran, 24 uur na de laatste dosis enoxaparine, iets lager dan na toediening van alleen 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 dabigatrangerelateerde antistollingstesten werden niet significant veranderd door een voorbehandeling met enoxaparine.

Andere interacties

Tabel 10: Andere interacties

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of selectieve serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)	
SSRI's, SNRI's	SSRI's en SNRI's verhoogden het bloedingsrisico in RE-LY in alle behandelde groepen.
Stoffen die de pH van de maag beïnvloeden	
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 dabigatran etexilaat 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.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Pradaxa bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Zwangere vrouwen dienen niet met Pradaxa te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Dabigatran etexilaat is geëvalueerd in klinische studies bij in totaal ongeveer 64.000 patiënten; daarvan werden ongeveer 35.000 patiënten behandeld met dabigatran etexilaat.

In totaal ondervond 22 % van de patiënten met atriumfibrilleren behandeld voor de preventie van CVA en systemische embolie (langetermijnbehandeling gedurende maximaal 3 jaar), 14 % van de patiënten behandeld voor DVT/PE en 15 % van de patiënten preventief behandeld voor recidiverende DVT/PE bijwerkingen.

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

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 11: Bijwerkingen

	Frequentie	
Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	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
Neutropenie	Niet bekend	Niet bekend
Agranulocytose	Niet bekend	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms	Soms
Uitslag	Soms	Soms

Pruritus	Soms	Soms
Anafylactische reactie	Zelden	Zelden
Angio-oedeem	Zelden	Zelden
Urticaria	Zelden	Zelden
Bronchospasme	Niet bekend	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		
Intracraniële bloeding	Soms	Zelden
Bloedvataandoeningen		
Hematoom	Soms	Soms
Bloeding	Soms	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Epistaxis	Vaak	Vaak
Hemoptoë	Soms	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen		
Gastrointestinale bloeding	Vaak	Vaak
Buikpijn	Vaak	Soms
Diarree	Vaak	Soms
Dyspepsie	Vaak	Vaak
Misselijkheid	Vaak	Soms
Rectale bloeding	Soms	Vaak
Hemorroïdale bloeding	Soms	Soms
Gastro-intestinale zweer, waaronder oesofagus-ulcera	Soms	Soms
Gastro-oesofagitis	Soms	Soms
Gastrooesofageale refluxziekte	Soms	Soms
Braken	Soms	Soms
Dysfagie	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen		
Abnormale leverfunctie / abnormale leverfunctietest	Soms	Soms
Toegenomen alanineaminotransferase	Soms	Soms
Toegenomen aspartaataminotransferase	Soms	Soms
Verhoogde leverenzymen	Zelden	Soms
Hyperbilirubinemie	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huidbloeding	Vaak	Vaak
Alopecia	Niet bekend	Niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Hemartrose	Zelden	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen		
Urogenitale bloeding, met inbegrip van hematurie	Vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Bloeding op de plaats van de injectie	Zelden	Zelden
Bloeding op de plaats van de katheter	Zelden	Zelden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Traumatische bloeding	Zelden	Soms
Bloeding op de plaats van de incisie	Zelden	Zelden

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingsreacties

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

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

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

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

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

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

Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag of 150 mg tweemaal per dag, liepen een

significant lager risico op levensbedreigende bloedingen en intracraniële bloedingen in vergelijking met patiënten die behandeld werden met warfarine [p < 0,05]. Beide doseringen dabigatran etexilaat gaven ook een statistisch significant lagere totale incidentie van bloedingen. Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 110 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant lager risico op majeure bloedingen vergeleken met patiënten die behandeld werden met warfarine (*hazardratio* 0,81 [p = 0,0027]). Gerandomiseerde patiënten die behandeld werden met 150 mg dabigatran etexilaat tweemaal per dag, liepen een significant hoger risico op majeure gastrointestinale 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 intracraniële bloedingen wordt behouden over verschillende subgroepen, bijvoorbeeld nierfunctiestoornis, leeftijd, gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, zoals antistollingsmiddelen of P-gp-remmers. Hoewel bepaalde subgroepen van patiënten een verhoogd risico hebben op majeure bloedingen wanneer ze behandeld worden met een antistollingsmiddel, is het overmatige risico op bloedingen bij dabigatran te wijten aan gastrointestinale bloedingen, die meestal zijn waargenomen in de eerste 3-6 maanden na aanvang van de behandeling met dabigatran etexilaat.

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

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

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

	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal daags	Warfarine	*Hazardratio* vs. warfarine (95 %-betrouwbaarheidsinterval)
Patiënten in de veiligheidsanalyse	2.456	2.462	
Majeure bloedingen	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intracraniële bloeding	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Majeure gastro-intestinale bloeding	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Levensbedreigende bloeding	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Majeure bloedingen/klinisch relevante bloedingen	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Alle bloedingen	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Alle gastrointestinale 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 dabigatran etexilaat of warfarine na afloop van de parenterale behandeling (periode alleen orale behandeling). Dit omvat alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met dabigatran etexilaat. Alle bloedingen die optraden tijdens behandeling met warfarine zijn hierbij opgenomen, behalve de bloedingen tijdens de overlapperiode tussen warfarine en parenterale behandeling.

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

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

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

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

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

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

	Dabigatran etexilaat 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 gastrointestinale 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 gastrointestinale bloedingen	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

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

Agranulocytose en neutropenie

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 16: Bijwerkingen

	Frequentie
Systeem/orgaanklasse / Voorkeursterm	Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten
Bloed en lymfestelselaandoeningen	
Anemie	Vaak
Verlaagd hemoglobine	Soms
Trombocytopenie	Vaak
Verlaagde hematocriet	Soms
Neutropenie	Soms
Agranulocytose	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid voor het geneesmiddel	Soms
Uitslag	Vaak
Pruritus	Soms
Anafylactische reactie	Niet bekend
Angiooedeem	Niet bekend
Urticaria	Vaak
Bronchospasme	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	
Intracraniële bloeding	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hematoom	Vaak
Bloeding	Niet bekend
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	
Epistaxis	Vaak
Hemoptoë	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Gastrointestinale bloeding	Soms
Buikpijn	Soms

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

Bloedingsreacties

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

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

Behandeling van bloedingscomplicaties

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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 coagulatietest 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 90e percentiel van dalconcentraties van dabigatran of van coagulatietesten zoals de aPTT bij dalconcentratie (voor aPTT-drempelwaarden, zie rubriek 4.4, tabel 5), beschouwd wordt als geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op bloedingen.

Preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met NVAF, met één of meer risicofactoren (CVApreventie bij AF)

De geometrisch 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 (25e-75e percentiel bereik). De geometrisch gemiddelde dalconcentratie van dabigatran, 's morgens gemeten aan het eind van het toedieningsinterval (d.w.z. 12 uur na de avonddosis van 150 mg dabigatran), was gemiddeld 91,0 ng/ml, met een bereik van 61,0-143 ng/ml (25e-75e 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 90e percentiel van dalconcentraties van dabigatran in plasma ongeveer 200 ng/ml (gemeten op 10-16 uur na de vorige dosis),
- heeft een ECT bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis), die verhoogd is tot ongeveer 3 keer de bovengrens van normaal, betrekking op het waargenomen 90e percentiel van 103 seconden van de ECT-verlenging,
- komt een aPTTratio van meer dan 2 keer de bovengrens van normaal (aPTTverlenging van ongeveer 80 seconden) bij dalconcentratie (10-16 uur na de vorige dosis) overeen met het 90e percentiel van waarnemingen.

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Etnische afkomst

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

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

Het klinisch bewijs voor de werkzaamheid van dabigatran etexilaat is afkomstig uit het RE-LY-onderzoek (*Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), een multicenter, multinationale, gerandomiseerde studie met parallelle groepen met twee geblindeerde doses van 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 het therapeutische gebied (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 intracraniële bloeding, alle bloedingen en majeure bloedingen. Bij de dosis van 150 mg tweemaal per dag wordt het risico op ischemische en hemorragische CVA, vasculaire dood, intracraniële 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 17 tot en met 19 laten de belangrijkste resultaten zien in de totale populatie.

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

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA en/of systemische embolie			
Incidentie (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
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 18: Analyse van het eerste optreden van ischemische of hemorragische CVA's tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
CVA			
Incidentie (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
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	
Ischemische 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	
Hemorragische 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 19: Analyse van sterfte door alle oorzaken en door cardiovasculaire dood tijdens de onderzoeksperiode van de RE-LY-studie

	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Gerandomiseerde patiënten	6.015	6.076	6.022
Sterfte (alle oorzaken)			
Incidentie (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
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 20 en 21 laten de resultaten zien van het primaire eindpunt van werkzaamheid en veiligheid in de relevante subpopulaties.

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

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

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ en < 75	0,86 (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 majeure bloedingen met zowel dabigatran etexilaat als warfarine. Er was geen significante interactie van het behandelingseffect bij de subgroepen nierfunctie en $CHADS_2$-score.

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

Eindpunt	Dabigatran etexilaat 110 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag t.o.v. warfarine
Leeftijd (jaar)		
< 65	0,32 (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 die dezelfde dosis dabigatran etexilaat bleven gebruiken als die ze in het RE-LY-onderzoek toegewezen hadden gekregen. Patiënten kwamen in aanmerking voor het RELY-ABLE-onderzoek wanneer ze niet permanent gestopt waren met de onderzoeksmedicatie op het moment van hun laatste bezoek in het RE-LY-onderzoek. Geïncludeerde patiënten bleven dezelfde dubbelblinde dosis dabigatran etexilaat krijgen die willekeurig was toegewezen in RE-LY, gedurende een followup van maximaal 43 maanden na RE-LY (totaal gemiddelde followup RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 jaar). 5.897 patiënten werden geïncludeerd. 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 tweemaal daags en 150 mg tweemaal daags. Er werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen waargenomen.
De percentages *outcome events*, waaronder majeure bloedingen en andere bloedingen, kwamen overeen met die waargenomen in RE-LY.

Gegevens uit niet-interventionele onderzoeken

In een nietinterventioneel onderzoek (GLORIAAF) werden prospectief veiligheids en werkzaamheidsgegevens verzameld (in de tweede fase ervan) bij nieuw gediagnosticeerde NVAFpatiënten 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 $CHADS_2$- en HAS-BLED-scores waren respectievelijk 1,9 en 1,2. De gemiddelde follow-upperiode tijdens de behandeling bedroeg 18,3 maanden. Een majeure bloeding trad op bij 0,97 per 100 patiëntjaren. Een levensbedreigende bloeding werd gemeld bij 0,46 per 100 patiëntjaren, een intracraniële bloeding bij 0,17 per 100 patiëntjaren en een gastrointestinale bloeding bij 0,60 per 100 patiëntjaren. CVA trad op bij 0,65 per 100 patiëntjaren.

Bovendien werd in een nietinterventioneel 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 followup 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 ischemische CVA (*hazardratio* 0,80; 95 %betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,67-0,96), intracraniële bloeding (*hazardratio* 0,34; BI 0,26-0,46) en mortaliteit (*hazardratio* 0,86; BI 0,77-0,96) en een verhoogd risico op gastrointestinale 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*, multicenter verkennend onderzoek uitgevoerd met een geblindeerde, centraal beoordeelde evaluatie van de eindpunten (RE-CIRCUIT), waarbij 704 patiënten die stabiel met anticoagulantia werden behandeld werden geïncludeerd. 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 geïncludeerde 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 majeure bloeding volgens de ISTHcriteria) deed zich in de dabigatran etexilaat-groep voor bij 5 (1,6 %) patiënten en in de warfarinegroep bij 22 (6,9 %) patiënten (risicoverschil 5,3 %; 95 %BI -8,4, -2,2; P = 0,0009). In de dabigatran etexilaat-groep deed zich vanaf het moment van ablatie tot aan 8 weken na ablatie geen voorval van CVA/systemische embolie/TIA (samengesteld) voor, terwijl zich in de warfarinegroep één voorval (TIA) voordeed. Dit verkennend onderzoek heeft aangetoond dat bij ablatie

gebruik van 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 acetylsalicylzuur te beoordelen, werd uitgevoerd onder 2.725 patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren die een PCI met stentplaatsing hebben ondergaan (RE-DUAL PCI). Patiënten werden gerandomiseerd naar duale therapie met 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 nietmajeure 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 noninferioriteit 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 noninferioriteit 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 triple therapie 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 intracraniële 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 werkzaamheidseindpunt voor overlijden, tromboembolische incidenten (myocardinfarct, CVA of systemische embolie) of ongeplande revascularisatie in de twee gecombineerde groepen duale therapie met dabigatran etexilaat was nietinferieur 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 noninferioriteit). Er waren geen statistische verschillen in de individuele onderdelen van de werkzaamheidseindpunten 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 P2Y12antagonist, het risico op bloeding significant verminderde ten opzichte van triple therapie met warfarine, met noninferioriteit voor de tromboembolische incidenten gezamenlijk bij patiënten met atriumfibrilleren die PCI met stentplaatsing hebben ondergaan.

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

De werkzaamheid en veiligheid werden onderzocht in de twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde replicatieonderzoeken met parallelle groepen RE-COVER en RE-COVER II. In deze onderzoeken werd 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 ten opzichte van warfarine voor de reductie van optreden van het primaire eindpunt, de combinatie van recidiverende symptomatische DVT en/of PE en gerelateerde sterfgevallen binnen de behandelperiode van 6 maanden.

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

De duur van de behandeling met een vaste dosis dabigatran was 174,0 dagen zonder controle van de bloedstolling. Voor de patiënten die gerandomiseerd waren naar warfarine, was de mediane tijd in het therapeutische gebied (INR 2,03,0) 60,6 %.

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

Tabel 22: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode voor de gepoolde onderzoeken RE-COVER en RE-COVER II

	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal per dag	Warfarine
Behandelde patiënten	2.553	2.554
Recidiverende symptomatische VTE en VTE-gerelateerde dood	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
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 DVT en PE bij volwassenen (preventie DVT/PE)

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallelle groepen werden verricht bij patiënten die eerder waren behandeld met anticoagulantia. In RE-MEDY, 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. In totaal 2.866 patiënten werden gerandomiseerd en 2.856 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 2,03,0) 64,9 %.

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

Tabel 23: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-MEDY-onderzoek

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

De doelstelling van RE-SONATE was het evalueren van superioriteit van 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 *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 behandeleffect van dabigatran etexilaat blijft bestaan. Er werd geen reboundeffect waargenomen. Aan het einde van de followup was het aantal VTE's bij patiënten in de groep van dabigatran etexilaat 6,9 % tegen 10,7 % in de placebogroep (*hazardratio* 0,61 (95 %BI 0,42, 0,88), $p = 0,0082$).

Tabel 24: Analyse van de primaire en secundaire eindpunten voor werkzaamheid (VTE is een combinatie van DVT en/of PE) tot het einde van de postbehandelingsperiode van het RE-SONATE-onderzoek

	Dabigatran etexilaat 150 mg tweemaal daags	Placebo
Behandelde patiënten	681	662
Recidiverende symptomatische 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 symptomatische VTE en dood door alle oorzaken	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 %-betrouwbaarheidsinterval	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatische DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 %-betrouwbaarheidsinterval	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatische PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 %-betrouwbaarheidsinterval	0,00; 0,82	1,16; 3,52
VTE-gerelateerde dood	0 (0)	0 (0)
95 %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 tromboembolie bij patiënten met kunsthartkleppen

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

Pediatrische patiënten

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pradaxa in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de indicatie van preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met NVAF (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Behandeling van VTE en preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten

Het DIVERSITY-onderzoek werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dabigatran etexilaat aan te tonen in vergelijking met standaardzorg voor de behandeling van VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Het onderzoek was opgezet als een *open-label*, gerandomiseerd, non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groepen. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, werden gerandomiseerd volgens een verhouding van 2:1 naar ofwel een voor de leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatran etexilaat (doses aangepast aan de leeftijd en het gewicht) of standaardzorg die bestond uit laagmoleculairgewicht heparines (LMWH) of vitamine K-antagonisten (VKA) of fondaparinux (1 patiënt van 12 jaar). Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van patiënten bij wie de trombus volledig verdwenen is, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE. Exclusiecriteria bestonden uit actieve meningitis, encefalitis en een intracranieel abces.
In totaal werden 267 patiënten gerandomiseerd. Daarvan werden 176 patiënten behandeld met dabigatran etexilaat en 90 patiënten volgens de standaardzorg (1 gerandomiseerde patiënt werd niet behandeld). 168 patiënten waren 12 tot jonger dan 18 jaar, 64 patiënten 2 tot jonger dan 12 jaar en 35 patiënten waren jonger dan 2 jaar.
Van de 267 gerandomiseerde patiënten voldeden 81 patiënten (45,8 %) in de groep met dabigatran etexilaat en 38 patiënten (42,2 %) in de groep

met standaardzorg aan de criteria voor het samengestelde primaire eindpunt (trombus volledig verdwenen, vrij zijn van recidiverende VTE en vrij zijn van mortaliteit gerelateerd aan VTE). Het overeenkomstige percentageverschil toonde non-inferioriteit aan van dabigatran etexilaat ten opzichte van de standaardzorg. Consistente resultaten werden in het algemeen ook waargenomen over verschillende subgroepen: er waren geen significante verschillen in het behandeleffect voor de subgroepen volgens leeftijd, geslacht, regio en aanwezigheid van bepaalde risicofactoren. Voor de 3 verschillende leeftijdsstrata voldeden 13/22 (59,1 %) en 7/13 (53,8 %) voor patiënten vanaf de geboorte tot < 2 jaar, 21/43 (48,8 %) en 12/21 (57,1 %) voor patiënten van 2 tot < 12 jaar, en 47/112 (42,0 %) en 19/56 (33,9 %) voor patiënten van 12 tot < 18 jaar aan het primaire werkzaamheidseindpunt in respectievelijk de groep met dabigatran etexilaat en de groep met standaardzorg.
Vastgestelde majeure bloedingen werden gemeld voor 4 patiënten (2,3 %) in de groep met dabigatran etexilaat en 2 patiënten (2,2 %) in de groep met standaardzorg. Er was geen statistisch significant verschil in de tijd tot eerste majeure bloeding. Achtendertig patiënten (21,6 %) in de groep met dabigatran etexilaat en 22 patiënten (24,4 %) in de groep met standaardzorg hadden een vastgestelde bloeding; de meeste bloedingen werden gecategoriseerd als mineure bloeding. Het gecombineerde eindpunt van vastgestelde majeure bloeding (MBE) of klinisch relevante niet-majeure (CRNM) bloeding (tijdens de behandeling) werd gemeld voor 6 (3,4 %) patiënten in de groep met dabigatran etexilaat en 3 (3,3 %) patiënten in de groep met standaardzorg.

Een *open-label*, multicenter, fase III-onderzoek met een enkele prospectieve veiligheidscohort (1160.108) werd uitgevoerd voor beoordeling van de veiligheid van dabigatran etexilaat voor de preventie van recidiverende VTE bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 18 jaar. Patiënten die verdere antistolling nodig hadden als gevolg van de aanwezigheid van een klinische risicofactor na voltooiing van de initiële behandeling voor bevestigde VTE (gedurende ten minste 3 maanden) of na voltooiing van het DIVERSITY-onderzoek, konden in het onderzoek worden opgenomen. Patiënten die in aanmerking kwamen, kregen een aan de leeftijd en het gewicht aangepaste dosis van een voor hun leeftijd geschikte formulering (capsules, omhuld granulaat of drank) van dabigatran etexilaat totdat de klinische risicofactor verdwenen was of gedurende maximaal 12 maanden. De primaire eindpunten van het onderzoek bestonden uit recidiverende VTE, majeure en mineure bloeding en de mortaliteit (algemeen en gerelateerd aan trombotische of trombo-embolische voorvallen) na 6 en 12 maanden. *Outcome events* werden door een onafhankelijke, geblindeerde evaluatiecommissie beoordeeld.
In totaal werden 214 patiënten in het onderzoek opgenomen, waarvan 162 patiënten in leeftijdsstratum 1 (van 12 tot jonger dan 18 jaar), 43 patiënten in leeftijdsstratum 2 (van 2 tot jonger dan 12 jaar) en 9 patiënten in leeftijdsstratum 3 (vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar). Tijdens de behandelingsperiode hadden 3 patiënten (1,4 %) binnen de eerste 12 maanden na aanvang van de behandeling een volgens de beoordeling bevestigde recidiverende VTE. Een volgens de beoordeling bevestigde bloeding werd tijdens de behandelingsperiode binnen de eerste 12 maanden gemeld voor 48 patiënten (22,5 %). De meeste bloedingen waren mineure bloedingen. Bij 3 patiënten (1,4 %) deed zich binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde majeure bloeding voor. Voor 3 patiënten (1,4 %) werd binnen de eerste 12 maanden een volgens de beoordeling bevestigde CRNM-bloeding gemeld. Er waren geen gevallen van overlijden tijdens de behandeling. Tijdens de behandelingsperiode waren er 3 patiënten (1,4 %) die posttrombotisch syndroom (PTS) ontwikkelden of een verergering van PTS binnen de eerste 12 maanden ondervonden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt 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 bijdragende factoren als anesthesie, gastrointestinale parese en effecten van de operatie ongeacht de formulering van het orale geneesmiddel. In een aanvullend onderzoek is aangetoond dat langzame en vertraagde absorptie gewoonlijk alleen voorkomt op de dag van de operatie. Op de volgende dagen wordt dabigatran snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties 2 uur na toediening van het geneesmiddel worden bereikt.

Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van 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 de referentiecapsuleformulering als de pellets worden ingenomen zonder de hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)capsulewand. Daarom moet de integriteit van de HPMCcapsules 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 plasmaeiwitten werd waargenomen. Het verdelingsvolume van dabigatran van 60-70 l, wat groter is dan het totale watervolume in het lichaam, geeft aan dat dabigatran enigszins naar weefsel wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het metabolisme en de uitscheiding van dabigatran werden onderzocht na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis radioactief gemerkt dabigatran bij gezonde mannelijke proefpersonen. Na een intraveneuze dosis werd de radioactiviteit afkomstig van dabigatran voornamelijk uitgescheiden via de urine (85 %). 6 % van de toegediende dosis werd via de feces uitgescheiden. Van de toegediende dosis was tussen 88-94 % van de totale radioactiviteit 168 uur na toediening teruggewonnen.
Dabigatran wordt geconjugeerd, waarbij farmacologisch actieve acylglucuroniden worden gevormd. Er bestaan vier positionele isomeren, 1-O, 2-O, 3-O en 4-O-acylglucuronide, waarvan elk minder dan 10 % van de totale hoeveelheid dabigatran in plasma voor zijn rekening neemt. Sporen van andere metabolieten konden alleen worden waargenomen met zeer gevoelige analytische methoden. Dabigatran wordt voornamelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden, met een snelheid van ongeveer 100 ml/min, overeenkomend met de glomerulaire filtratiesnelheid.

Eliminatie

Plasmaspiegels van dabigatran vertoonden een bi-exponentiële afname met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 11 uur bij gezonde oudere proefpersonen. Na meerdere doses werd een eindhalfwaardetijd van ongeveer 12-14 uur waargenomen. De halfwaardetijd was onafhankelijk van de dosis. De halfwaardetijd wordt langer als de nierfunctie verstoord is, zoals gepresenteerd in tabel 25.

Speciale populaties

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

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

Tabel 25: Halfwaardetijd van totaal dabigatran bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met een verminderde nierfunctie

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

Bovendien werd blootstelling aan dabigatran (bij dal en piekwaarden) geëvalueerd in een prospectief *openlabel* gerandomiseerd farmacokinetisch onderzoek bij NVAFpatiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] 1530 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 volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) zonder atriumfibrilleren. Patiënten werden gedurende vier uur gedialyseerd bij een snelheid van de dialysaatflow van 700 ml/min en een snelheid van de bloedflow van 200 ml/min of 350-390 ml/min. Dit resulteerde in een verwijdering van respectievelijk 50 % tot 60 % van de vrije of totale dabigatranconcentratie. De hoeveelheid stof die door dialyse geklaard wordt, is evenredig aan de snelheid van de bloedflow, tot een bloedflowsnelheid van 300 ml/min. De antistollingsactiviteit van dabigatran nam af naarmate de plasmaconcentraties afnamen en de procedure had geen invloed op de PK/PD-relatie.

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

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

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

Oudere patiënten
Specifieke farmacokinetische fase Ionderzoeken 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 RELYstudie met ongeveer 31 % hogere dalconcentraties bij proefpersonen van 75 jaar en ouder en met ongeveer 22 % lagere dalconcentraties bij proefpersonen jonger dan 65 jaar in vergelijking met proefpersonen tussen 65 en 75 jaar (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

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

Geslacht

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

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

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

Farmacokinetische interacties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule
Tartaarzuur
Acacia
Hypromellose
Dimeticon 350
Talk
Hydroxypropylcellulose

Capsulewand
Carrageenan
Kaliumchloride
Titaandioxide
Indigokarmijn
Hypromellose

Zwarte drukinkt
Schellak
Zwart ijzeroxide
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

Geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakkingen met 10 × 1 harde capsule. Elke doos bevat 10, 30 of 60 harde capsules.
Multiverpakking met 3 verpakkingen van 60 × 1 harde capsule (180 harde capsules). Elke afzonderlijke verpakking van de multiverpakking bevat 6 geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakkingen met 10 × 1 harde capsule.
Multiverpakking met 2 verpakkingen van 50 × 1 harde capsule (100 harde capsules). Elke afzonderlijke verpakking van de multiverpakking bevat 5 geperforeerde aluminium eenheidsblisterverpakkingen met 10 × 1 harde capsule.
Geperforeerde aluminium witte eenheidsblisterverpakkingen met 10 × 1 harde capsule. Elke doos bevat 60 harde capsules.

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, dienen de volgende instructies 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 van de blister als u een harde capsule gaat innemen.

Wanneer een harde capsule uit de fles wordt genomen, dienen de volgende instructies te worden gevolgd:

- De dop gaat open door te drukken en te draaien.
- Nadat de capsule eruit is gehaald, dient de dop 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
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

24/11/2025

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