

**Legemiddelanmeldelse:****Pradaxa (dabigatran eteksilat) - forebyggende mot blodpropp ved operasjoner****Legemiddelverkets sammenfatning**

Pradaxa (dabigatran eteksilat (DE)) er et nytt legemiddel mot utvikling av blodpropp i forbindelse med innsetting av totalproteser i hofte- eller kneleddet. Legemidlet inntas via munnen (per oralt). DE er en forløper (prodrug) som omdannes i plasma og leveren til dabigatran som er en direkte trombinhemmer. Trombin er avgjørende for omdanningen av fibrinogen til fibrin i koagulasjonskaskaden og DE hemmer derved utvikling av blodpropp.

Heparin (H) og spesielt lavmolekylære hepariner (LMWH; enoksaparin og dalteparin) er de mest brukte legemidlene for forebygging av venøse tromboemboliske komplikasjoner etter ortopediske inngrep. Forebyggende behandling med H og LMWH har redusert antallet alvorlige venøse tromboemboliske sykdommer (VTE) og VTE-relatert dødsfall. Siden disse preparatene gis ved injeksjon under huden er det utfordrende for pasienter å ta legemidlene selv. Pradaxa tas oralt og dette er en fordel for pasienter som trenger forebyggende medisin mot blodpropputvikling etter operasjon.

Godkjenningen er basert på en dosebestemmende og to hovedstudier med til sammen ca 10 000 pasienter. DE ble sammenlignet med standard behandling med enoksaparin i begge hovedstudiene. Endepunkter for effekt var total forekomst av VTE og dødsfall (uavhengig av årsak) i løpet av behandlingsperioden. Forekomst av større VTE og VTE-relaterte dødsfall var sekundære endepunkter. VTE inkluderte alle proksimale og distale dype venetromboser (DVT) ved slutten av behandlingsperioden (påvist med venografi) og symptomatiske DVT innen 10 dager etter behandlingsslutt (bekreftet med ultralyd, venografi eller obduksjon), samt objektivt bekreftet lungeemboli (LE). Dabigatran eteksilat var like effektivt som enoksaparin i å forebygge slike hendelser.

Vanlige bivirkninger av Pradaxa er kvalme, oppkast, forstoppelse, søvnforstyrrelse og væsning fra operasjonssåret. Dette er tilsvarende bivirkninger som ved bruk av enoksaparin. Svak forskjell i disfavør av DE ble registrert med hensyn til hypokalemi, perifert ødem og sårsekresjon.

Operasjonssåret var hyppigste lokalisasjon for alvorlige blødninger ved alle undersøkelser. Blødningstendensen var doserelatert. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom enoksaparin og DE 150 mg eller 220 mg for noen av blødningshendelsene. Pradaxa skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og dosen bør reduseres hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter over 75 år med nedsatt nyrefunksjon hadde høyere risiko for blødning og bør få redusert dose.

Kinidin er kontraindisert ved samtidig bruk av Pradaxa. Mange medisiner kan endre virkningen av dabigatran i vesentlig grad – enten med økt eller redusert effekt (se avsnittet ”Sikkerhet og bivirkninger”). Det er flere blodfortynnende medisiner som ikke skal kombineres med Pradaxa.

Som ved alle nye preparater, vil bivirkningsovervåkingen etter markedsføring være viktig.

Godkjent indikasjon (1, 2)

Primær forebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller kneprotesekirurgi.

Dosering og administrasjonsmåte

Anbefalt døgndose er 220 mg gitt som 2 kapsler à 110 mg en gang daglig. Behandlingen med Pradaxa skal påbegynnes med en enkelt kapsel 1-4 timer etter avsluttet operasjon og fortsette

med 2 kapsler én gang daglig. Anbefalt total behandlingstid ved kneprotesekirurgi er 10 dager og total behandlingstid ved hofteprotesekirurgi er 28-35 dager. For detaljer, se preparatomtalen (1, 2)

Klinisk effekt

Klinisk effekt av dabigatran eteksilat er undersøkt i én fase II dosebestemmende studie med ca 2000 pasienter og tre randomiserte fase III studier med til sammen ca 8200 pasienter (3). Alle studiene var dobbelblinde med kontrollgrupper.

Fase II-studien besto av fem parallelle grupper med ca 400 pasienter per gruppe: DE 300 mg daglig, DE 225 mg x 2 daglig, DE 150 mg x 2 daglig, DE 50 mg x 2 daglig (alle per os) og enoksaparin 40 mg sc. daglig. Primære endepunkter var antall venøse tromboemboliske (VTE) tilfeller postoperativt. "VTE" inkluderte både DVT, (både proksimale og distale) og lungeembolier (LE). "DVT" inkluderte både pasienter med symptomer på DVT i løpet av behandlingsperioden og dem hvor DVT ble oppdaget med bilateral venografi etter rutinekontroll på dag 8 ± 2 etter endt studie. "LE" ble diagnostisert ved ventilasjon/perfusjonscintigrafi, pulmonal angiografi og spiral computertomografi (CT). Resultatene viste en doseavhengig behandlingseffekt av DE på antallet VTE, og at behandling med DE 50 mg x 2 po. daglig ikke var signifikant forskjellig fra enoksaparin 40 mg sc. daglig. Det ble konkludert med at den terapeutiske dosen av DE bør ligge mellom 100-300 mg daglig.

De tre fase III studiene (to EU-studier og en USA-studie) var alle designet som "non-inferiority" studier og skulle vise at DE var minst like effektivt som enoksaparin. De to EU-studiene var hovedstudier (pivotal); pasienter som hadde gjennomgått elektiv total kneprotesekirurgi (n = 2101), og pasienter som hadde gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi (n = 3494). Pasientene var randomisert til tre grupper; DE 220 mg, DE 150 mg og enoksaparin 40 mg, daglig. I overensstemmelse med medisinsk praksis i EU ble initial dose av enoksaparin gitt subkutant før operasjonen, mens DE ble gitt oralt 1-4 timer etter operasjon.

Fordi store studiepopulasjoner er nødvendig for å vise "non-inferiority" aksepterte CHMP "surrogate endepunkter" for effekt. Primære endepunkter for effekt var derfor en kombinasjon av total forekomst av VTE og mortalitet av alle årsaker i løpet av behandlingsperioden. Dette er hendelser som opptrer med høyere frekvens enn større VTE og VTE-relaterte dødsfall, og som ifølge kliniske retningslinjer bør være primære endepunkt i slike studier. Forekomst av større VTE og VTE-relaterte dødsfall var sekundære endepunkter.

VTE inkluderte alle proksimale og distale DVT på slutten av behandlingsperioden (påvist med venografi) og symptomatiske DVT (bekreftet med ultralyd, venografi eller obduksjon) samt objektivt bekreftet LE. Total VTE og mortalitet av alle årsaker i behandlingsperioden for DE 220, DE 150 og enoksaparin var i hoftegruppen henholdsvis 6,0 %, 8,6 % og 6,7 % og i knegruppen henholdsvis 36,4 %, 40,5 % og 37,7 %. Større VTE og VTE-relatert mortalitet i behandlingsperiode for DE 220, DE 150 og enoksaparin var i hoftegruppen hhv. 3,1 %, 4,3 % og 3,9 % og i knegruppen hhv. 2,6 %, 3,8 % og 3,5 %. Resultatet i DE 220 gruppen var gjennomgående nummerisk svakt bedre enn DE 150 gruppen og en statistisk analyse av endepunktene viste at verken DE 220 eller DE 150 var underlegne sammenlignet med enoksaparin (se tabell 4 og 5 i preparatomtalen (1)).

Den siste faste III studien (USA-studien) var en tilleggsstudie hos pasienter som hadde gjennomgått elektiv total kneprotesekirurgi (n = 2615). Ulikt hovedstudiene var enoksaparin doseringen 30 mg x 2 daglig og den første dosen ble gitt 12-25 timer postoperativt. Den første

dosen DE ble gitt 6-12 timer postoperativt. En annen viktig forskjell var at pasientene ble randomisert postoperativt. Pasienter med peroperative komplikasjoner og lang kirurgitid ble sannsynligvis ekskludert fra studien, og derfor må det regnes med at det ble "bias". Studien viste imidlertid at DE 220 eller 150 mg var underlegne sammenlignet med enoksaparin. I godkjennelsesprosessen ble studien betraktet som undersøkende (exploratory) og ikke som bekreftende (confirmatory).

Sikkerhet og bivirkninger

Ca 10 000 pasienter var behandlet aktivt med DE og ca halvparten av disse pasientene (n = 5419) var behandlet med DE 150 mg eller 220 mg daglig. De mest hyppige bivirkninger i de to hovedstudiene var kvalme, oppkast, forstoppelse, søvnforstyrrelse og sårsekresjon. Det ble ikke funnet statistisk signifikant forskjell mellom DE og enoksaparin med hensyn til bivirkninger. Svak forskjell i disfavør av DE ble funnet med hensyn til hypokalemi, perifert ødem og sårsekresjon.

14 % av pasientene hadde blødninger, men antall alvorlige blødninger (inkludert fra operasjonssår) var mindre enn 2 % (DE <150 mg 0,3 %, DE 150 mg 1,3 %, DE 220 mg 1,8 %, DE >220 mg 4,2 % og enoksaparin 1,6 %). Det ortopediske operasjonssåret var hyppigste lokalisasjon for alvorlige blødninger i alle undersøkelser. Det ble observert et klart dose-respons forhold med hensyn til blødninger for DE. Det var ingen statistiske forskjeller mellom enoksaparin og DE 150 mg eller 220 mg for noen av blødningshendelsene.

Antall pasienter med alvorlige blødninger som trengte blodtransfusjon (≥ 2 enheter) i pivotale studier var 1,58 % for DE 220, 1,13 % for enoksaparin og 0,75 % for DE 150. Denne forskjellen er ikke betraktet som vesentlig ettersom det ikke var nedfelt bestemte regler for blodtransfusjon i studien. I klinisk praksis er behovet for blodtransfusjon basert på en helhetlig vurdering av pasienten sammenholdt med hemodynamiske parametere.

Nedsatt nyrefunksjon førte til økt konsentrasjon av DE og derav økt antall blødninger. Pradaxa er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Anbefalt dose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon er redusert til 150 mg én gang daglig, tatt som 2 kapsler á 75 mg. Det var spesielt pasienter over 75 år med nedsatt nyrefunksjon som hadde høyere risiko for blødning. Derfor er det anbefalt redusert dose til eldre pasienter.

Pasienter som hadde leverenzymmer høyere enn 2 ganger øvre referanseverdi ble ikke inkludert i studiene. Bruk av Pradaxa er derfor ikke anbefalt hos denne pasientgruppen.

Det er ikke anbefalt å kombinere Pradaxa med en rekke antikoagulantia og platehemmere, bl. a. ufraksjonert heparin, heparinderivater eller lavmolekylært heparin. Dosen av Pradaxa bør reduseres dersom pasienten samtidig behandles med amiodaron. Kinidin, som er en P-glykoproteinhemmer, er kontraindisert ved samtidig bruk av Pradaxa. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre P-glykoproteinhemmere (f. eks. verapamil, klaritromycin) eller en P-glykoproteininduser (f. eks. rifampicin og Johannesurt).

Pradaxa metaboliseres ikke via cytokrom P450-systemet og legemiddelinteraksjoner med stoffer som metaboliseres via dette systemet forventes derfor ikke.

Farmakokinetikk og farmakodynamikk

Dabigatran eteksilat (DE) omdannes til dabigatran i plasma. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås 0,5-2 timer etter p.o inntak hos friske frivillige, men dette forlenges opptil 6 timer etter inntak postoperativt pga. faktorer som anestesi, GI-pårese etc. DE har et meget stort distribusjonsvolum (60-70 L) og gjennomsnittlig halveringstid er 12-17 timer.

Dabigatran utskilles hovedsakelig med urin (85 %) og i mye mindre grad i faeces (ca 6 %).

Det er ingen etablert klinisk tilgjengelig rutinemessig test for å vurdere effekten av Pradaxa hos pasienter som tar dette.

Dabigatran er en potent, konkurrerende, reversibel, og direkte trombinhemmer, men hemmer også fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Det er en direkte korrelasjon mellom dabigatrankonsentrasjonen og graden av antikoagulasjon.

Legemiddelfakta

ATC-kode: B01A E07

Virkestoff: Dabigatran eteksilat

Legemiddelform og styrke: Kapsler à 75 og 110 mg

Legemiddelfirma: Boehringer Ingelheim

Pris: 10 stk. 110mg kr. 317,30, 30 stk. 75 mg kr. 881,80, 60 stk 110 mg kr. 1728,50

Se også pris ved søk på preparatnavn i [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#).

Pristabell:

Sammenligning av pris (kroner) mellom vanlig brukte antitrombotiske midler.

Virkestoff	Preparatnavn	Legemiddelform	*Pakningsstørrelse	Pris per pakning (kr)	Pris per dag	Pris for 12 dager	Pris for 35 dager
dalteparin	Fragmin	25000 IE i 0,2 ml ferdigfylt sprøyte	25	858,60	34,34	412	1202
enoksaparin	Klexane	40 mg i 0,4 ml ferdigfylt sprøyte	50	1794,40	35,89	431	1256
rivaroksaban	Xarelto	10 mg tablett	100	5530,60	55,31	664	1936
dabigatran eteksilat	Pradaxa	110 mg kapsel	60	1728,50	57,62	691	2017
fondaparinuks	Arixtra	2,5 mg i 0,5 ml ferdigfylt sprøyte	20	997,90	99,79	1197	3493

* Pris for største pakning er oppført. For priser på andre pakningsstørrelser, se [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#). For refusjon, se [Refusjonssøk](#).

Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

Litteratur:

1. [Norsk preparatomtale for Pradaxa](#)
2. Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics) for [Pradaxa på engelsk](#)
3. Offentlig evalueringsrapport ([European Public Assessment Report, EPAR](#)) for Pradaxa med [Scientific Discussion](#), 2008.

Kontaktperson:

[Hassan.Khiabani\(@\)legemiddelverket.no](mailto:Hassan.Khiabani(@)legemiddelverket.no)

Overlege, professor dr. med.

Avdeling for legemiddelinformasjon