

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 2 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułki z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 2, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się wydrukowany symbol firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie napis "R75".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym (ŻChZZ)

Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego

Zalecana dawka produktu Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 150 mg raz na dobę czyli 2 kapsułki po 75 mg:

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min) [patrz Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)]

- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę [patrz Stosowanie produktu Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną, werapamilem (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)]
- Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi [patrz Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)]

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona pełna hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

Ocena czynności nerek (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym):

U wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL < 30 mL/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Produkt Pradaxa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek
- Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault. Wzór jak poniżej:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\text{mg/dL}]}$$

Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem, dawkę produktu leczniczego Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg, podawaną raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt leczniczy Pradaxa oraz inne produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie leczonych eteksylanem dabigatranu i werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowych po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak jest dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Masa ciała (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

Płeć (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Zmiana leczenia (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pradaxa zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Pradaxa u dzieci i młodzieży we wskazanym: prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Pominięcie dawki (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych eteksylanu dabigatranu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Sposób podawania (zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym)

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CrCL < 30$ mL/min) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obciążone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistycki, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.), doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem okoliczności związanych z zamianą terapii na lub z produktu Pradaxa (patrz punkt 4.2), lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, takrolimusem i dronedaronem (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów.

Ryzyko krwawień

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i w przypadku jednoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia eteksylanem dabigatranu krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki takie jak pogorszenie czynność nerek (CrCL 30-50 mL/min), wiek ≥ 75 lat, niska masa ciała < 50 kg lub jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu. (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa ekspozycję na dabigatran i może prowadzić do interakcji farmakodynamicznych, co może skutkować wzrostem ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), klopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawień może być podwyższone u pacjentów dodatkowo przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia. Patrz również przeciwwskazania, punkt 4.3.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none">• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 mL/min CrCL)• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp (niektóre inhibitory P-gp są przeciwwskazane, patrz punkt 4.3 i 4.5) <u>Dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none">• Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none">• ASA• NLPZ• Klopidogrel• SSRI lub SNRI• Inne leki, które mogą wpływać na hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none">• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi• Niedawna biopsja lub duży uraz

	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy
--	---

Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki hamujące agregację płytek, SSRI lub SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Produkt Pradaxa należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

Stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego. Jakkolwiek oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie INR nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR. Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time (ECT)) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT - activated partial thromboplastin time). Badania te nie są jednak standaryzowane, zatem uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.1)

Badanie (najniższa wartość)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	Brak danych
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>1,3
INR	Nie należy wykonywać

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie produktem Pradaxa (patrz punkt 4.3).

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać leczenie i przeprowadzić diagnostykę źródła krwawienia (patrz punkt 4.9).

Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać ryzyko krwawień lub należy je podawać ostrożnie (patrz punkt 4.5).

Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), lub karbamazepina lub fenytoina) zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

Faza przedoperacyjna

W Tabeli 3 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w mL/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50-< 80	~ 15	2–3 dni przed	1–2 dni przed
≥ 30-< 50	~ 18	4 dni przed	2–3 dni przed (> 48 godzin)

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwiałków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwiałków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie produktu nie jest zalecane.

Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik – żółcień pomarańczowa (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak dostępnych danych lub ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Pradaxa: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak: niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze wpływające na agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.3).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30–40% (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku eteksylanu dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym, ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórną 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-Fxa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol, dronedaron, klarytromycyna oraz tikagrelor) może powodować zwiększone stężenie osoczone dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane jest stosowanie następujących silnych inhibitorów P-glikoproteiny: ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, takrolimusu i dronedaronu (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku słabo/umiarkowanie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna, werapamil oraz tikagrelor) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} dabigatranu odpowiednio o 138% i 135%, po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg, oraz odpowiednio o 153% i 149%, po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, okresu półtrwania w fazie końcowej oraz średniego czasu utrzymywania się produktu (patrz punkt 4.4). Skojarzone leczenie z ketokonazolem stosowanym ogólnoustrojowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dronedaron: Jednoczesne podawanie eteksylanu dabigatranu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny (+136 % i 125 %) wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny (+114 % i 87 %) w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. Ekspozycja na dronedaron nie miała wpływu na końcowy okres półtrwania i klirens nerkowy dabigatranu. Po jedno- i wielokrotnym podaniu dronedaronu 2 godziny po podaniu eteksylanu dabigatranu wystąpił odpowiednio 1,3-krotny i 1,6-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu. Jednoczesne podawanie dronedaronu nie jest przeciwwskazane.

Amiodaron: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg z amiodaronem zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 60% i 50%, jednak nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylną chorobie zakrzepowo-zatorowej po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

Chinidyna: Chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny do całkowitej dawki wynoszącej 1000 mg. Eteksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni, trzeciego dnia z chinidyną lub bez. $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, o 53% i 56% w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

Werapamil: W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilom C_{max} i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie C_{max} o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} o około 90% i AUC o około 70%) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} o około 60% i AUC o około 50%).

W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta (poszukiwanie cech krwawienia lub niedokrwistości). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg, podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z werapamilom, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost C_{max} o około 10% i AUC o około 20%). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i C_{max} o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Tikagrelor: Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg eteksylanu dabigatranu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy (tj. o 73% i 95%). Po jednoczesnym wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg 2x/dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami C_{max} i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy (tj. o 56% i 46%).

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa.

Leki zwiększające aktywność P-glikoproteiny

Jednoczesne podawanie leków pobudzających działanie P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, dlatego należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5 % i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.

Pozostałe produkty lecznicze wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy w tym rytonawir jego połączenie z innymi inhibitorami proteazy, wywierają wpływ na P-glikoproteinę (hamujący lub pobudzający). Ich jednoczesne stosowanie nie było badane, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

Substrat P-glikoproteiny

Digoksyna: Gdy produkt leczniczy Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian całkowitego wpływu digoksyny na organizm ani istotnych klinicznie zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm.

Leczenie towarzyszące z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)

SSRI i SNRI spowodowały wzrost ryzyka krwawień w RE-LY we wszystkich leczonych grupach.

pH żołądka

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia produktem Pradaxa.

Ranitydyna: Stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Środki kontroli urodzeń u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia eteksylanem dabigatranu.

Ciąża

Istnieje niewiele danych na temat stosowania eteksylatu dabigatranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią. Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W 6 badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 795 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 6684 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów; częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów System Organ Classes (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Spadek stężenia hemoglobiny	Często
Niedokrwistość	Niezbyt często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często
Małopłytkowość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Wysypka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Skurez oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Krwioplucie	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często
Biegunka	Niezbyt często
Nudności	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit	Rzadko
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko
Refluks żołądkowo-przełykowy	Rzadko
Ból brzucha	Rzadko
Niestrawność	Rzadko
Dysfagia	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Niezbyt często
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często
Krwotok po zabiegu	Niezbyt często
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Drenaż rany	Rzadko
Drenaż po zabiegu	Rzadko

Krwawienie

W Tabeli 5 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch głównych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczenia	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Duże krwawienia zdefiniowano w badaniach RE-NOVATE i RE-MODEL następująco:

- krwawienie ze skutkiem śmiertelnym
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥ 20 g/L (co odpowiada 1,24 mmol/L) powyżej oczekiwanego
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i powodujące konieczność transfuzji ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek lub pełnej krwi powyżej oczekiwanego
- krwawienie pozaozrewnowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, krwawienie wewnątrzrdzeniowe
- krwawienie wymagające zaprzestania leczenia
- krwawienie prowadzące do powtórnej operacji

Dodatkowe testy są wymagane dla krwawienia pozaozrewnowego (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) i dla krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz wewnątrzrdzeniowego (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny).

4.9 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistego antidotum wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydala się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, takiego jak hemostaza chirurgiczna i przetoczenie objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Można wziąć pod uwagę zastosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu czynników zespołu protrombiny (np. FEIBA) lub rekombinowanego czynnika VIIa, lub koncentratu czynników krzepnięcia II, IX i X. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, wykazano ich ograniczoną przydatność w warunkach klinicznych, jak również możliwość ryzyka nawrotu zakrzepicy. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych produktów leczniczych odwracających działanie przeciwzakrzepowe mogą nie dawać wiarygodnych wyników, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień, należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antytrombityk, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Mechanizm działania

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i APTT.

Skalibrowane badanie czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT) pozwala oszacować stężenie dabigatranu w osoczu, które można porównać do stężeń przewidywanych.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie APTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m. in. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) mierzonego przy stężeniu minimalnym.

Średnie stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podawaniu 220 mg eteksyłanu dabigatranu wynosiło 70,8 ng/mL i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/mL do 162 ng/mL (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22 ng/mL i znajdowało się w przedziale od 13 ng/mL do 35,7 ng/mL (25 – 75 centyl).

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych po operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego podawano 220 mg eteksyłanu dabigatranu raz na dobę,

- wartość 90. percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 67 ng/mL (pomiar przy stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu dawki) (patrz punkt 4.4 i 4.9),
- wartość 90. percentyla aPTT (pomiar przy stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu dawki) wynosił 51 sekund, co odpowiada 1,3-krotności górnego limitu normy.

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych po operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego podawano 220 mg eteksyłanu dabigatranu raz na dobę nie wykonywano pomiaru ECT.

Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żylnej Chorobie Zakrzepowo-Zatorowej (ŻChZZ) po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczępienia endoprotezy stawowej

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (wszczępienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczępienie endoprotezy stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony punkt końcowy obejmował żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylny choroby zatorowo-zakrzepowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 6). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 6).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku > 65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5539 leczonych pacjentów), u 51% pacjentów występowało nadciśnienie krwi, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 6.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 7.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 6: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

Badanie	Etexylan dabigatranu 220 mg	Etexylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Zdarzenia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 7: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 8: Incydenty większych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Liczba leczonych pacjentów N	1146	1163	1154
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne dotyczące powikłań zakrzepowozatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie eteksylanu dabigatranu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczępienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas obecnej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczępienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad 3 miesiące. Więcej powikłań zakrzepowozatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania etekstylanu dabigatranu niż

warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie eteksylanu dabigatranu (tj. w 3 dniu) po operacji wszczęcia zastawki (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa u zdrowych ochotników przemiany farmakokinetyczne dabigatranu w osoczu charakteryzują się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie od 1 do 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy.

W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

W wyniku przyjęcia granulek bez otoczki HPMC (hydroksypropylometyloceluloza) biodostępność leku po podaniu doustnym może ulec zwiększeniu o 75% w porównaniu z preparatem referencyjnym w postaci kapsułek. Z tego powodu w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsułek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności eteksylanu dabigatranu. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek i nie żęczyli samych granulek (np. wsypując je do jedzenia lub napojów) (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34%-35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 9.

Biotransformacja

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydalana się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydalaniu

6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzężaniu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniu fazy I całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 mL/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10 - 30 mL/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 9: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/min a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/min lub 350-390 mL/min. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia wolnego lub całkowitego stężenia dabigatranu. Ilość leku usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 300 mL/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40–60% i zwiększenie C_{max} o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na działanie dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50–100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥ 50 kg i < 100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone.

Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowozatorowych całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigatranu, ale nie dabigatran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna, dronedaron, tikagrelor oraz ketokonazol) oraz leków pobudzających (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zwiększenia liczby zagnieźdzeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieźdzeniem po dawce 70 mg/kg (5 razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4 razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjalne działanie guzotwórcze dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

- Kwas winowy
- Guma arabska
- Hypromeloza
- Dimetykon 350
- Talk
- Hydroksypropyloceluloza

Otoczka kapsułki

- Karagen
- Chlorek potasu
- Tytanu dwutlenek
- Indygokarmin (E 132)
- Żółcień pomarańczowa (E 110)
- Hypromeloza
- Woda oczyszczona

Czarny tusz do nadruków

- Szelak
- Alkohol N-butyłowy
- Alkohol izopropylowy
- Etanol metylowany
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Woda oczyszczona
- Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister i butelka: 3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułek twardych, w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, opakowania zawierające 6 blistrów (60 x 1) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Blister składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichloroku winylu-polioktanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym z wierzchu oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PVC) mającej kontakt z produktem leczniczym od spodu.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsułek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 Stycznia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 3 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułki z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 1, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się wydrukowany symbol firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie napis "R110".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa (ang. SEE-Systemic Embolism)
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%
- objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA (New York Heart Association)
- wiek \geq 75 lat
- wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

U pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego

Zalecana dawka produktu leczniczego Pradaxa wynosi 220 mg raz na dobę; przyjmuje się ją w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg. Leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy podawać po 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 150 mg raz na dobę czyli 2 kapsułki po 75 mg:

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min) [patrz Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)]
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę [patrz Stosowanie produktu Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną, werapamilem (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)]
- Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi [patrz Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)]

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcie leczenia, jeżeli nie zostanie zapewniona pełna hemostaza. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w dniu zabiegu chirurgicznego, wówczas należy je rozpocząć od podania 2 kapsułek raz na dobę.

Ocena czynności nerek (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym):

U wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL < 30 mL/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Produkt Pradaxa jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek
- Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault. Wzór jak poniżej:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\text{mg/dL}]}$$

Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym)

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamilem, dawkę produktu leczniczego Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg przyjmowaną raz na dobę w postaci 2 kapsulek po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt leczniczy Pradaxa oraz inne produkty lecznicze powinny być przyjmowane jednocześnie.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie leczonych eteksylanem dabigatranu i werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym)

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym)

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Masa ciała (zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym)

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg lub większej niż 110 kg w zalecanej dawce. Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

Płeć (zapobieganie żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Zmiana leczenia (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pradaxa zaleca się odczekać 24 godziny przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (UFH)) (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)

Nie ma uzasadnienia dla stosowania produktu leczniczego Pradaxa u dzieci i młodzieży we wskazanym celu: profilaktyka pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Pominięcie dawki (zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym)

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych eteksylanu dabigatranu o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Zalecana dawka dobową produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez długi okres czasu.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

- Pacjenci w wieku 80 lat i starsi
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil

Dla następujących grup pacjentów, dawkę dobową produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy dostosować w oparciu o ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- Pacjenci w wieku 75-80 lat
- Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek
- Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym
- Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków.

Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci w wieku 75 - 80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Ocena czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków):

U wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL < 30 mL/min) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pradaxa jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek
- Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Podczas leczenia produktem Pradaxa czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault. Wzór jak poniżej:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\text{mg/dL}]}$$

Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - ≤ 80 mL/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 mL/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie produktu Pradaxa ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

Płeć (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z udziału w badaniach klinicznych z badania oceniającego prewencję udarów i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ang. ULN –

Upper Limit of Normal). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Zmiana leczenia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigatranu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH – Unfractionated Heparin) (patrz punkt 4.5).

Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists)

Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu,
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu.

Pradaxa może przyczyniać się do podwyższenia wartości INR, dlatego pomiar INR można wykonać dopiero po upływie przynajmniej 2 dni od czasu zakończenia terapii.

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie eteksylanu dabigatranu należy rozpocząć, jak tylko Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

Dzieci i młodzież (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Produkt Pradaxa nie ma istotnego zastosowania w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Pominięcie dawki (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Sposób podawania (zapobieganie żylnym incyidentom zatorowym i udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem okoliczności związanych z zamianą terapii na lub z produktu Pradaxa (patrz punkt 4.2) lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, takrolimusem i dronedaronem (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenie czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żylnych chorobom zakrzepowo-zatorowym po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów.

Ryzyko krwawień

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksyłanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i w przypadku jednoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia eteksyłanem dabigatranu krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki takie jak pogorszenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 mL/min), wiek ≥ 75 lat, niska masa ciała $< 50 \text{ kg}$ lub jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa ekspozycję na dabigatran i może prowadzić do interakcji farmakodynamicznych, co może skutkować wzrostem ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

W badaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosowanie eteksylanu dabigatranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie znamienne dla dawki eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg dabigatranu, podawanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę i przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania przedstawionych w punkcie 4.2. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawień może być podwyższone u pacjentów dodatkowo przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, Patrz również przeciwwskazania, punkt 4.3.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczone dabigatranu	<p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 mL/min CrCL) • Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp (niektóre inhibitory P-gp są przeciwwskazane, patrz punkt 4.3 i 4.5) <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NLPZ • Kłopidogrel • SSRI lub SNRI • Inne leki, które mogą wpływać na hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy

Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NLPZ, leki hamujące agregację płytek, SSRI lub SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego

krwawienia wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Produkt Pradaxa należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

Stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego. Jakkolwiek oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie INR nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR. Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time (ECT) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time). Badania te nie są jednak standaryzowane, zatem uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.1)

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie	
	Zapobieganie żylnym incyidentom zakrzepowo-zatorowym	Zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej
dTT [ng/mL]	>67	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	Brak danych	>3
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>1.3	>2
INR	Nie należy wykonywać	Nie należy wykonywać

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, leczenie produktem Pradaxa musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać leczenie i przeprowadzić diagnostykę źródła krwawienia (patrz punkt 4.9).

Produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia nie należy podawać jednocześnie z produktem Pradaxa lub należy je stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku gdy wyniki badań dTT, ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina lub fenytoina) zmniejsza stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność we przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

Faza przedoperacyjna

W Tabeli 3 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w mL/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
≥ 30-< 50	~ 18	4 dni przed	2-3 dni przed (> 48 godzin)

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu (kardiowersja patrz punkt 4.2).

Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwawiaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwawiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania szyjki kości udowej. W związku z tym stosowanie produktu nie jest zalecane.

Zawał mięśnia sercowego

W badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus klopidogrel lub tylko klopidogrel.

Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik - żółcień pomarańczowa (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak dostępnych danych lub ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak: niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze wpływające na agregację płytek krwi takie jak, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Z ograniczonych danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY u pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych z eteksylanem dabigatranu lub warfaryną powoduje wzrost poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkt 4.3).

Klopidogrel i ASA: Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano że jednoczesne podawanie leków hamujących agregację płytek, ASA lub klopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną średnio podwaja ryzyko poważnych krwawień (patrz punkt 4.4).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości AUC_{t,ss} oraz C_{max,ss} i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmiennione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz

odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4) (patrz także część dotycząca kwasu acetylosalicylowego poniżej).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku eteksylanu dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ enzymatyczny cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol, dronedaron, klarytromycyna oraz tikagrelor) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane jest stosowanie następujących silnych inhibitorów P-glikoproteiny : ogólnie ustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itraconazolu, takrolimusu i dronedaronu (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku słabo/umiarkowanie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna, werapamil oraz tikagrelor) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} dabigatranu odpowiednio o 138% i 135%, po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg, oraz odpowiednio o 153% i 149%, po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, okresu półtrwania w fazie końcowej oraz średniego czasu utrzymywania się produktu (patrz punkt 4.4). Skojarzone leczenie z ketokonazolem stosowanym ogólnoustrojowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dronedaron: Jednoczesne podawanie eteksylanu dabigatranu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny (+136 % i 125 %) wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny (+114 % i 87 %) w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. Ekspozycja na dronedaron nie miała wpływu na końcowy okres półtrwania i klirens nerkowy dabigatranu. Po jedno- i wielokrotnym podaniu dronedaronu 2 godziny po podaniu eteksylanu dabigatranu wystąpił odpowiednio 1,3-krotny i 1,6-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu. Jednoczesne podawanie dronedaronu jest przeciwwskazane.

Amiodaron: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg z amiodaronem zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 60 % i 50 %, jednak nie zaleca się modyfikowania dawkowania. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Chinidyna: Chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny aż do łącznej dawki 1000 mg. Etksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę w ciągu 3 kolejnych dni, 3 dnia z chinidyną lub bez niej. W przypadku jednoczesnego stosowania chinidyny, wartości $AUC_{\tau,ss}$ i $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio odpowiednio o 53% i 56% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z chinidyną (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Werapamil: W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie C_{max} o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu przy podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} o około 90% i AUC o około 70%) i przy podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} o około 60% i AUC o około 50%).

W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta (poszukiwanie cech krwawienia lub niedokrwistości). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek po aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawaną raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w prewencji udarów i zatorowości systemowej, otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost C_{max} o około 10% i AUC o około 20%). Wyjaśnia się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i C_{max} o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Tikagrelor: Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg eteksylanu dabigatranu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy (tj. o 73% i 95%). Po jednoczesnym wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg 2x/dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami C_{max} i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy (tj. o 56% i 46%).

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa.

Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny

Jednoczesne podawanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, zatem należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wcześniejsze podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5 % i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.

Pozostałe produkty lecznicze wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy, w tym rytonawir oraz ich skojarzenia z innymi inhibitorami proteazy wpływają na P-glikoproteinę (jako inhibitor bądź jako induktor). Inhibitory proteazy nie były badane, zatem nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

Substrat P-glikoproteiny

Digoksyna: Gdy produkt leczniczy Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian całkowitego wpływu digoksyny na organizm ani istotnych klinicznie zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm.

Leczenie towarzyszące z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)

SSRI i SNRI spowodowało wzrost ryzyka krwawień w RE-LY we wszystkich leczonych grupach.

pH żołądka

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia.

Ranitydyna: Stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Środki kontroli urodzeń u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia eteksylanem dabigatranu.

Ciąża

Istnieje niewiele danych na temat stosowania eteksylatu dabigatranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią. Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja

przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W 6 badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 795 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 6684 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków ogółem 12042 pacjentów było leczonych eteksylanem dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni) i 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów w krótkotrwałym leczeniu po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego i u 16,5% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej.

Chociaż nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu dwóch wskazań a przypadki krwawień są uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC – System Organ Classes), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania został zamieszczony poniżej w Tabeli 5 i 6.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań w prewencji żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego oraz prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Pierwotna profilaktyka VTE po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i SEE u pacjentów z migotaniem przedsionków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Niezbyt często	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Rzadko	Niezbyt często
Spadek hematokrytu	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Rzadko	Niezbyt często
Świąd	Rzadko	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często
Ból brzucha	Rzadko	Często
Biegunka	Niezbyt często	Często
Niestrawność	Rzadko	Często
Nudności	Niezbyt często	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit	Rzadko	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przetyku	Rzadko	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przetykowy	Rzadko	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Rzadko
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Rzadko

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok do skóry	Niezbyt często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Niezbyt często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok urazowy	Niezbyt często	Rzadko
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często	-
Krwotok po zabiegu	Niezbyt często	-
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko	-
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często	-
Wydzielina z rany	Niezbyt często	-
Procedury medyczne i chirurgiczne		
Drenaż rany	Rzadko	-
Drenaż po zabiegu	Rzadko	-

Prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Krwawienie

W Tabeli 5 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę N (%)	Enoksaparyna N (%)
Pacjenci leczeni	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Każde krwawienie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Duże krwawienia zdefiniowano w badaniach RE-NOVATE i RE-MODEL następująco:

- krwawienie ze skutkiem śmiertelnym
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny ≥ 20 g/L (co odpowiada 1,24 mmol/L) powyżej oczekiwanego
- klinicznie znaczące krwawienie, powyżej oczekiwanego i powodujące konieczność transfuzji ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek lub pełnej krwi powyżej oczekiwanego
- krwawienie pozaozrownowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgalkowe, krwawienie wewnątrzrdzeniowe
- krwawienie wymagające zaprzestania leczenia
- krwawienie prowadzące do powtórnej operacji

Dodatkowe testy są wymagane dla krwawienia pozaotrzewnowego (ultrasonografia lub tomografia komputerowa) i dla krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz wewnątrzrdzeniowego (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny).

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka

Krwawienie

W Tabeli 6 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów:

Krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek.

Krwawienie objawowe w krytycznym miejscu lub narządzie: wewnątrzgałkowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, krwawienie pozaotrzewnowe, krwawienie dostawowe lub krwawienie do jamy osierdziowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów:

Krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/L; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych produktów leczniczych inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,80 [$p = 0,0026$]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,47 [$p=0,0008$]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.

Zawał mięśnia sercowego

W badaniu RE-LY w porównaniu do warfaryny roczny odsetek zawałów mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu był podwyższony z 0,64% (warfaryna) do 0,82% (eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę) / 0,81% (eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1).

4.9 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistej odtrutki wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydalana się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Można wziąć pod uwagę zastosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu czynników zespołu protrombiny (np. FEIBA) lub rekombinowanego czynnika VIIa, lub koncentratu czynników krzepnięcia II, IX i X. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, wykazano ich ograniczoną przydatność w warunkach klinicznych, jak również możliwość ryzyka nawrotu zakrzepicy. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych produktów leczniczych odwracających działanie przeciwzakrzepowe mogą nie dawać wiarygodnych wyników, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatekowych. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień, należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antytrombityk, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Mechanizm działania

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i APTT.

Skalibrowane badanie czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT), pozwala oszacować stężenie dabigatranu w osoczu, które można porównać do stężeń przewidywanych.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie APTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m. in. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) mierzonego przy stężeniu minimalnym.

Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Średnie stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu wynosiło 70,8 ng/mL i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/mL do 162 ng/mL (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22 ng/mL i znajdowało się w przedziale od 13 ng/mL do 35,7 ng/mL (25 – 75 centyl).

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych po operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego podawano 220 mg eteksylanu dabigatranu raz na dobę,

- wartość 90. percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 67 ng/mL (pomiar przy stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu dawki) (patrz punkt 4.4 i 4.9),

- wartość 90. percentyla aPTT (pomiar przy stężeniu minimalnym, 20-28 godzin po przyjęciu dawki) wynosił 51 sekund, co odpowiada 1,3-krotności górnego limitu normy.

U pacjentów, którym w ramach profilaktyki żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych po operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub całkowitej wymiany stawu kolanowego podawano 220 mg eteksylanu dabigatranu raz na dobę nie wykonywano pomiaru ECT.

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczkowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl). U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którym w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej podawano 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę,

- wartość 90. percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła około 200 ng/mL (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki),
- wartość ECT (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki) około 3-krotnie przewyższająca górny limit normy odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wydłużenia ECT równego 103 sekund,
- wskaźnik aPTT przewyższający 2-krotność górnego limitu normy; wydłużenie aPTT wynoszące około 80 sekund (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki) odzwierciedla wartość 90 percentyla obserwowanych wartości.

Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żylnej Chorobie Zakrzepowo-Zatorowej (ŻChZZ) po rozległym zabiegu chirurgicznym wszczępienia endoprotezy stawowej

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

W badaniu RE-MODEL (wszczępienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczępienie endoprotezy stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywali łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

W obu badaniach złożony punkt końcowy obejmował żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) [w tym zatorowość płucna (ZP), proksymalna i dystalna zakrzepica żył głębokich (ZZG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii] oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i

umieralności z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 7). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 7).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku > 65 lat.

W fazie 3 badań klinicznych nie obserwowano żadnych różnic pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami.

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5539 leczonych pacjentów), u 51% pacjentów występowało nadciśnienie krwi, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 7.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 8.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 7: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917
Zdarzenia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (kolano)			
N	506	527	511
Zdarzenia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Różnica ryzyka vs. enoksaparyna	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabela 8: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	880	874	897
Częstość występowania (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (kolano)			
N	503	526	512
Częstość występowania (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do enoksaparyny	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabela 9: Incydenty większych krwawień w zależności rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg raz na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
Liczba leczonych pacjentów N	1146	1163	1154
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwzkrzepowego), wielośrodowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek eteksylanu dabigatranu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy eteksylan dabigatranu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS₂ wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy

otrzymującej warfarynę, średni odsetek czasu, w którym INR 2-3 mieścił się w zakresie terapeutycznym (TTR) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znamienne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; $p = 0,0929$ i współczynnik ryzyka 1,27; $p = 0,1240$). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 10-12 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 10: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	$p = 0,2943$	$p = 0,0001$	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 11: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3828	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	

Udar niedokrwienny			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
Wartość p	0,3139	0,0296	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Wartość p	< 0,001	< 0,001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 12: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 13-14 przedstawiają wyniki pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny

Tabela 13: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ i < 75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ i < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub klopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 14: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ i < 75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ i < 80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)
Stosowanie ASA	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,15)
Stosowanie Klopidogrel	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne dotyczące powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie eteksylanu dabigatranu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczępienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas obecnej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczępienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad 3 miesiące. Więcej powikłań zakrzepowo-zatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania eteksylanu dabigatranu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie eteksylanu dabigatranu (tj. w 3 dniu) po operacji wszczępienia zastawki (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu leczniczego Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa u zdrowych ochotników przemiany farmakokinetyczne dabigatranu w osoczu charakteryzują się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie od 1 do 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej eteksylanu dabigatranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34 % - 35 %), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin Po

podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 15.

Biotransformacja

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydalana się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzężaniu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmięnionej z moczem, z szybkością około 100 mL/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach I fazy całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu leczniczego Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 mL/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10–30 mL/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około 6 razy większy, a okres półtrwania około 2 razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 15: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50-< 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30-< 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2(15,3 %; 21,6–35,0)

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/min a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/min lub 350-390 mL/min. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia wolnego lub całkowitego stężenia dabigatranu. Ilość leku usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 300 mL/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Mediana CrCL w badaniu RE–LY wynosiła 68,4 mL/min. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE–LY wartość wynosiła > 50 - < 80 ml/min. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 mL/min) stężenia osoczkowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez niewydolności nerek (CrCL ≥ 80 mL/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne fazy I przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40–60% i zwiększenie C_{max} o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na całkowity wpływ dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE–LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50 - 100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥ 50 kg i < 100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone.

Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowozatorowych całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania. U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigatranu, ale nie dabigatran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna, dronedaron, tikagrelor oraz ketokonazol) oraz leków pobudzających (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zwiększenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdzeniem po dawce 70 mg/kg (5 razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u

pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (4 razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjalne działanie guzotwórcze dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

- Kwas winowy
- Guma arabska
- Hypromeloza
- Dimetykon 350
- Talk
- Hydroksypropylceluloza

Otoczka kapsułki

- Karagen
- Chlorek potasu
- Tytanu dwutlenek
- Indygokarmin (E 132)
- Żółcień pomarańczowa (E 110)
- Hypromeloza
- Woda oczyszczona

Czarny tusz do nadruków

- Szelak
- Alkohol N-butyłowy
- Alkohol izopropylowy
- Etanol metylowany
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Woda oczyszczona
- Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister i butelka: 3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułek twardych, opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 x 1 kapsułka twarda (100 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, opakowania zawierające 6 blistrów (60 x 1) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Blister składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichlorku winylu-poliocetanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym z wierzchu oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PVC) mającej kontakt z produktem leczniczym od spodu.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania kapsułek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych z wyprzedzeniem tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsułek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 Stycznia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 4 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułki z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i kremowym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 0, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się nadrukowane logo firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie kod „R150”.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa (ang. SEE – Systemic Embolism)
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%
- objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA (*New York Heart Association*)
- wiek \geq 75 lat
- wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez długi okres czasu.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę:

- Pacjenci w wieku 80 lat i starsi
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil

Dla następujących grup pacjentów, dawkę dobową produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy dostosować w oparciu o ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- Pacjenci w wieku 75-80 lat
- Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek

- Pacjenci z zapaleniem żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym
- Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany produktu na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków.

Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci w wieku 75–80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Ocena czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków):

U wszystkich pacjentów:

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Pradaxa jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek
- Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- Podczas leczenia produktem Pradaxa czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych)

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault. Wzór jak poniżej:

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w $\mu\text{mol/L}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{\text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\mu\text{mol/L}]}$$

- Dla stężenia kreatyniny wyrażonej w mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{wiek}[\text{lata}]) \times \text{masa ciała} [\text{kg}] (\times 0,85 \text{ dla kobiet})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi} [\text{mg/dL}]}$$

Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - \leq 80 mL/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 mL/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie produktu Pradaxa ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatran i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

Pleć (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na pleć (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z udziału w badaniach klinicznych z badania oceniającego prewencję udarów i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ang. ULN – Upper Limit of Normal). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Zmiana leczenia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigatranu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo (patrz punkt 4.5).

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH – Unfractionated Heparin) (patrz punkt 4.5).

Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists)

Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL \geq 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu
- CrCL \geq 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu.

Pradaxa może przyczyniać się do podwyższenia wartości INR, dlatego pomiar INR można wykonać dopiero po upływie przynajmniej 2 dni od zakończenia terapii.

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie eteksylanu dabigatranu należy rozpocząć, jak tylko Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wyniesie < 2,0.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

Dzieci i młodzież (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Produkt Pradaxa nie ma istotnego zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Pominięcie dawki (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Sposób podawania (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsulek, ponieważ może to zwiększać ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienione w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) (patrz punkt 4.2)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obciążone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żyłaki przetyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem okoliczności związanych z zamianą terapii na lub z produktu Pradaxa (patrz punkt 4.2) lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, takrolimusem i dronedaronem (patrz punkt 4.5)
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych oceniających prewencję udaru i zatorowości systemowej wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych > 2 razy powyżej górnej granicy normy. Ze względu na brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów.

Ryzyko krwawień

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i w przypadku jednoczesnego stosowania leków wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia

eteksylanem dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

Czynniki, takie jak pogorszenie czynności nerek (30 - 50 mL/min CrCL), wiek ≥ 75 lat, niska masa ciała < 50 kg lub jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa ekspozycję na dabigatran i może prowadzić do interakcji farmakodynamicznych, co może skutkować wzrostem ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5).

W badaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, stosowanie eteksylanu dabigatranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie znamienne dla dawki eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), klopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg dabigatranu, podawanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę i przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania przedstawionych w punkcie 4.2. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawień może być podwyższone u pacjentów dodatkowo przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie kliniczne (poszukiwanie objawów krwawienia lub niedokrwistości) jest zalecane przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, Patrz również przeciwwskazania, punkt 4.3.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 mL/min CrCL) • Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp (niektóre inhibitory P-gp są przeciwwskazane, patrz punkt 4.3 i 4.5) <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NLPZ • Klopidogrel • SSRI lub SNRI • Inne leki, które mogą wpływać na hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz

	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy
--	---

Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki hamujące agregację płytek, SSRI lub SNRI, patrz punkt 4.5), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Produkt Pradaxa należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia.

Stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego. Jakkolwiek oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie INR nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR. Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time (ECT) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT - activated partial thromboplastin time). Badania te nie są jednak standaryzowane, zatem uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.1)

Badanie (najniższa wartość)	
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	>3
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>2
INR	Nie należy wykonywać

U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, leczenie produktem Pradaxa musi zostać przerwane (patrz punkt 4.3).

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, a źródło krwawienia musi zostać określone (patrz punkt 4.9).

Produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia nie należy podawać jednocześnie z produktem Pradaxa lub należy je stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku gdy wyniki badań dTT, ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych.

Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny (P-gp)

Leki pobudzające aktywność P-glikoproteiny (takie jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, lub fenytoina) mogą zmniejszać stężenia osoczowe dabigatranu, zatem należy unikać ich stosowania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu.

Należy zachować ostrożność we przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

Faza przedoperacyjna

W Tabeli 3 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Czynność nerek (CrCL w mL/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Przerwanie stosowania dabigatranu przed planowym zabiegiem chirurgicznym	
		Wysokie ryzyko krwawienia lub duży zabieg chirurgiczny	Ryzyko standardowe
≥ 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
≥ 30-< 50	~ 18	4 dni przed	2-3 dni przed (> 48 godzin)

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu (kardiowersja patrz punkt 4.2).

Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwiaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

Należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.1) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 mL/min). Leczenie należy wznowić po uzyskaniu całkowitej hemostazy.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych

Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia.

Zawał mięśnia sercowego

W badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik, żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze przeciwzkrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

Brak dostępnych danych lub ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa: produkty lecznicze przeciwzkrzepowe takie jak: niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty (patrz punkt 4.3) i produkty lecznicze wpływające na agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfinpirazon (patrz punkt 4.4).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i innych leków przeciwzkrzepowych. Z ograniczonych danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY u pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzkrzepowych z eteksylanem dabigatranu lub warfaryną powoduje wzrost poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzkrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkt 4.3).

Kłopidogrel i ASA: Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano że jednoczesne podawanie leków hamujących agregację płytek, ASA lub kłopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną średnio podwaja ryzyko poważnych krwawień (patrz punkt 4.4).

Kłopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i kłopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii kłopidogrelem. Ponadto, wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania kłopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmiennione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg kłopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4) (patrz także część dotycząca kwasu acetylosalicylowego poniżej).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigatranu i kwasu acetylosalicylowego na ryzyko krwawienia badano u pacjentów z migotaniem przedsionków w badaniu klinicznym II fazy, w którym kwas acetylosalicylowy podawano w skojarzeniu na podstawie randomizacji pacjentów. W oparciu o analizę regresji logistycznej, skojarzone podawanie kwasu acetylosalicylowego oraz eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę może zwiększać ryzyko każdego krwawienia od 12% do 18% oraz do 24% w przypadku dawki kwasu acetylosalicylowego wynoszącej odpowiednio 81 mg i 325 mg (patrz punkt 4.4).

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku eteksylanu dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym, ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji > 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

Eteksylan dabigatranu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ enzymatyczny cytochromu P450 i w badaniach *in vitro* nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami.

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol, dronedaron, klarytromcyna oraz tikagrelor) spowoduje zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu.

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane jest stosowanie następujących silnych inhibitorów P-glikoproteiny: ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu, takrolimusu i dronedaronu (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku słabo/umiarkowanie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna, werapamil oraz tikagrelor) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ oraz C_{max} odpowiednio o 138% i 135% po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 153% i 149% po doustnym podaniu

wielokrotnym dawki 400 mg ketokonazolu raz na dobę. Ketokonazol nie wpływał na czas do osiągnięcia wartości maksymalnej, okres półtrwania w fazie końcowej ani na średni czas przebywania leku w organizmie (patrz punkt 4.4). Jednoczesne leczenie ketokonazolem podawanym układowo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dronedaron: Jednoczesne podawanie eteksylanu dabigatranu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny (+136 % i 125 %) wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny (+114 % i 87 %) w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. Ekspozycja na dronedaron nie miała wpływu na końcowy okres półtrwania i klirens nerkowy dabigatranu. Po jedno- i wielokrotnym podaniu dronedaronu 2 godziny po podaniu eteksylanu dabigatranu wystąpił odpowiednio 1,3-krotny i 1,6-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu. Jednoczesne podawanie dronedaronu jest przeciwwskazane.

Amiodaron: w trakcie jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z amiodaronem w dawce pojedynczej wynoszącej 600 mg zasadniczo nie stwierdzano zmian stopnia i szybkości wchłaniania amiodaronu i jego czynnego metabolitu DEA. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC i C_{max} dabigatranu odpowiednio o około 60% i 50 %. Mechanizm interakcji nie został całkowicie wyjaśniony. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Chinidyna: chinidynę podawano w dawce 200 mg co dwie godziny, aż do łącznej dawki 1000 mg. Eteksylan dabigatranu podawano dwa razy na dobę w ciągu 3 kolejnych dni, 3 dnia z chinidyną lub bez niej. W przypadku jednoczesnego stosowania chinidyny, wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu były zwiększone średnio odpowiednio o 53% i 56% (patrz punkt 4.2 i 4.4). W przypadku jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu z chinidyną zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Werapamil: w trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem, C_{max} i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różnił się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie C_{max} o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu przy podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie C_{max} o około 90% i AUC o około 70%) i przy podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie C_{max} o około 60% i AUC o około 50%).

U pacjentów otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu dwie godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost C_{max} o około 10% i AUC o około 20%). Wyjaśnia się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po dwóch godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: w trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i C_{max} o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym.

Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Tikagrelor: Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg eteksylanu dabigatranu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i C_{max} dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy (tj. o 73% i 95%). Po jednoczesnym wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg 2x/dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami C_{max} i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy (tj. o 56% i 46%).

Następujące silne inhibitory P-glikoproteiny nie były badane klinicznie, jednak na podstawie wyników badań *in vitro*, można oczekiwać podobnego działania, jak w przypadku ketokonazolu: itrakonazol, takrolimus i cyklosporyna, które są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa

Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny

Jednoczesne podawanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny (takich jak ryfampicyna lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamzepina lub fenytoina) może zmniejszać stężenia dabigatranu, zatem należy go unikać (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ryfampicyna: wstępne dawkowanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez siedem dni zmniejszyło całkowity pik dabigatranu i ekspozycję całkowitą odpowiednio o 65,5% i 67%. Działanie pobudzające było zmniejszone, prowadząc do ekspozycji dabigatranu zbliżonej do wartości referencyjnej do siódmego dnia po przerwaniu leczenia ryfampicyną. Przez kolejne siedem dni nie obserwowano dalszego zwiększania biodostępności.

Pozostałe produkty lecznicze wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy, w tym rytonawir, oraz ich skojarzenia z innymi inhibitorami proteazy wpływają na P-glikoproteinę (jako inhibitor, bądź jako induktor). Inhibitory proteazy nie były badane, zatem nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

Substrat P-glikoproteiny

Digoksyna: gdy produkt Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano wpływu na digoksynę, ani istotnych klinicznie zmian pod względem ekspozycji na dabigatran.

Leczenie towarzyszące z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)

SSRI i SNRI spowodowało wzrost ryzyka krwawień w RE-LY we wszystkich leczonych grupach.

pH żołądka

Pantoprazol: w trakcie jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenia pola pod krzywą zależności stężenia dabigatranu w osoczu od czasu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia.

Ranitydyna: stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Środki kontroli urodzeń u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia eteksylanem dabigatranu.

Ciąża

Istnieje niewiele danych na temat stosowania eteksylatu dabigatranu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią.

Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków ogółem 12042 pacjentów było leczonych eteksylanem dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 16,5% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas programu zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
Małopłytkowość	Niezbyt często
Spadek hematokrytu	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	
Krwiak	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Często
Ból brzucha	Często
Biegunka	Często
Niestrawność	Często
Nudności	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
Hiperbilirubinemia	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Krwotok do skóry	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Krwotok urazowy	Rzadko
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko

Krwawienie

W Tabeli 5 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów:

Krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek.

Krwawienie objawowe w krytycznym miejscu lub narządzie: wewnątrzgałkowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, krwawienie pozaozyczne, krwawienie dostawowe lub krwawienie do jamy osierdziejowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów:

Krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnętrzne, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/L; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych produktów leczniczych inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnętrznego w porównaniu do warfaryny [$p < 0,05$]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,80 [$p = 0,0026$]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,47 [$p=0,0008$]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnętrznego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.

Zawał mięśnia sercowego

W badaniu RE-LY, w porównaniu do warfaryny roczny odsetek zawałów mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu był podwyższony z 0,64% (warfaryna) do 0,82% (eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę) / 0,81% (eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1).

4.9 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia (patrz punkty 4.4 i 5.1). Kalibrowany test ilościowy (dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu (patrz punkt 5.1), również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. Brak swoistej odtrutki wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydalany jest przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Można wziąć pod uwagę zastosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu czynników zespołu protrombiny (np. FEIBA) lub rekombinowanego czynnika VIIa, lub koncentratu czynników krzepnięcia II, IX i X. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, wykazano ich ograniczoną przydatność w warunkach klinicznych, jak również możliwość ryzyka nawrotu zakrzepicy. Badania krzepnięcia

wykonywane po podaniu sugerowanych produktów leczniczych odwracających działanie przeciwzakrzepowe mogą nie dawać wiarygodnych wyników, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień, należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antytrombityk, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.

Mechanizm działania

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu jest szybko wchłaniany i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanu dabigatranu po podaniu doustnym wobec różnych modeli zwierzęcych zakrzepicy.

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i APTT.

Skalibrowane badanie czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu TT (dTT), pozwala oszacować stężenie dabigatranu w osoczu, które można porównać do stężeń przewidywanych.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

Badanie APTT jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określania działania przeciwzakrzepowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigatranu w osoczu. Wysokie wartości APTT należy interpretować ostrożnie.

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m.in. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) mierzonego przy stężeniu minimalnym.

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osocznego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl).

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którym w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej podawano 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę,

- wartość 90. percentyla stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła około 200 ng/mL (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki),
- wartość ECT (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki) około 3-krotnie przewyższająca górny limit normy odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wydłużenia ECT równego 103 sekund,
- wskaźnik aPTT przewyższający 2-krotność górnego limitu normy; wydłużenie aPTT wynoszące około 80 sekund (pomiar przy stężeniu minimalnym, 10-16 godzin po przyjęciu dawki) odzwierciedla wartość 90. percentyla obserwowanych wartości.

Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE–LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwwskrzepowego), wielośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek eteksylanu dabigatranu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy eteksylan dabigatranu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

W badaniu RE–LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS₂ wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę, średni odsetek czasu, w którym INR 2-3 mieścił się w zakresie terapeutycznym (TTR) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE–LY wykazało, że eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znamienne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwienego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 6-8 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 6: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	p = 0,2943	p = 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 7: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwienego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6 022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3828	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwieny			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
Wartość p	0,3139	0,0296	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Wartość p	< 0,001	< 0,001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 8: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 9-10 przedstawiają wyniki pierwszorzędnego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny.

Tabela 9: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ i < 75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ i < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub kłopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 10: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ i < 75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ i < 80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)
Stosowanie ASA	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Stosowanie Klopidoğrel	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej.

Badania kliniczne dotyczące powikłań zakrzepowozatorowych u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca

Przedmiotem badania fazy II było stosowanie eteksylanu dabigatranu i warfaryny u 252 pacjentów po niedawno przebytej operacji wszczepienia mechanicznej zastawki serca (tj. podczas obecnej hospitalizacji) oraz u pacjentów, u których od wszczepienia mechanicznej zastawki serca minęły ponad 3 miesiące. Więcej powikłań zakrzepowozatorowych (głównie udarów mózgu i objawowych/bezobjawowych przypadków obecności skrzepliny na sztucznej zastawce serca) i więcej przypadków krwawienia było obserwowane podczas podawania eteksylanu dabigatranu niż warfaryny. U pacjentów po niedawno przebytej operacji przypadki dużego krwawienia miały przeważnie postać wysięku osierdziowego; dotyczyło to zwłaszcza pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie eteksylanu dabigatranu (tj. w 3 dniu) po operacji wszczepienia zastawki (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. Bezwzględna dostępność biologiczna dabigatranu po podaniu doustnym produktu Pradaxa wynosiła około 6,5%.

Po doustnym podaniu produktu Pradaxa u zdrowych ochotników profil farmakokinetyczny dabigatranu w osoczu charakteryzuje się szybkim zwiększeniem jego stężenia osoczowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie 1 - 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu sześciu godzin od podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu dwóch godzin po podaniu produktu leczniczego. Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigatranu, jednak wydłuża czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej eteksylanu dabigatranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Zaobserwowano, że dabigatran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34 - 35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigatranu wynosząca od 60 do 70 L przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigatranu.

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników 11 godzin. Po dawkowaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 11.

Biotransformacja

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej dabigatranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydala się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleniu 6% podanej dawki. Stopień odzysku radioaktywności całkowitej wahał się od 88 do 94% podanej dawki w ciągu 168 godzin od jej podania.

Dabigatran ulega sprzężaniu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigatran ulega wydalaniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W badaniach I fazy całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu produktu Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 mL/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (CrCL 10 - 30 mL/min), całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) był około sześć razy większy, a okres półtrwania około dwa razy dłuższy niż w populacji bez niewydolności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Tabela 11: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (CrCL) [mL/min]	gMean (gCV %; zakres) okres półtrwania [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0–21,6)
≥ 50 i < 80	15,3 (42,7 %; 11,7–34,1)
≥ 30 i < 50	18,4 (18,5 %; 13,3–23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6–35,0)

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/min a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/min lub 350-390 mL/min. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia wolnego lub całkowitego stężenia dabigatranu. Ilość leku usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 360 mL/min. Działanie przeciwzakrzepowe dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

Mediana CrCL w badaniu RE-LY wynosiła 68,4 mL/min. U blisko połowy (45,8%) pacjentów w badaniu RE-LY wartość wynosiła > 50 - < 80 mL/min. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCL pomiędzy 30 - 50 mL/min) stężenia osoczowe dabigatranu przed podaniem i po podaniu dawki były odpowiednio średnio 2,29-krotnie i 1,81-krotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez niewydolności nerek (CrCL ≥ 80 mL/min).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania farmakokinetyczne I fazy przeprowadzone wyłącznie z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały zwiększenie AUC o 40 - 60% i zwiększenie C_{max} o ponad 25% w porównaniu do młodych pacjentów.

Wpływ wieku na całkowity wpływ dabigatranu na organizm potwierdzono w badaniu RE-LY, w którym obserwowano wyższe o około 31% stężenia minimalne u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz o około 22% niższe stężenia minimalne u pacjentów w wieku < 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku pomiędzy 65 i 75 lat (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

U 12 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigatranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50 - 100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej ≥ 50 kg i < 100 kg bez wyraźnej różnicy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dane kliniczne u pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone.

Płeć

U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, rasy żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigatranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Prolek eteksylan dabigatranu, a nie dabigatran, jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów białka transportowego p-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna, dronedaron, tikagrelor oraz ketokonazol) oraz leków indukujących (ryfampicyna) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Badania nad interakcjami *in vitro* nie wykazały zahamowania ani indukcji głównych izoenzymów cytochromu P450. Wynik ten potwierdziły badania przeprowadzone *in vivo* z udziałem zdrowych ochotników, u których nie stwierdzono jakichkolwiek interakcji pomiędzy omawianym produktem leczniczym a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym P-glikoproteiny) i diklofenakiem (CYP2C9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Skutki stosowania produktu obserwowane w badaniach dotyczących toksyczności dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdzeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

W badaniach toksykologicznych w całym okresie życia u szczurów i myszy, nie stwierdzono dowodów na potencjał tumorogenny dabigatranu po podaniu maksymalnych dawek do 200 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

- Kwas winowy
- Guma arabska
- Hypromeloza
- Dimetykon 350
- Talk
- Hydroksypropylceluloza

Otoczka kapsułki

- Karagen
- Chlorek potasu
- Tytanu dwutlenek
- Indygokarmin (E 132)
- Żółcień pomarańczowa (E 110)
- Hypromeloza
- Woda oczyszczona

Czarny tusz do nadruków

- Szelak
- Alkohol N-butyłowy
- Alkohol izopropylowy
- Etanol metylowany
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Woda oczyszczona
- Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister i butelka: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułka twarda, opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsulek twardych) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 x 1 kapsułka twarda (100 kapsulek twardych) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, opakowania zawierające 6 blistrów (60 x 1) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Bliстер składa się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichloru winylu-poliocetanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PVC) mającej kontakt z produktem leczniczym.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsulek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania kapsulek produktu leczniczego Pradaxa z blistra, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistra kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistra.
- Nie należy wypychać kapsulek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsulek twardych tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

Podczas wyjmowania kapsulek twardych z butelki należy postępować zgodnie z następującą instrukcją:

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 Sierpnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 Stycznia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu, zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (lista EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP oraz Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Stosowania (PSUR) powinien być przedłożony w tym samym czasie

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny dostarczy pakiet edukacyjny dla każdego wskazania, skierowany do wszystkich lekarzy, którzy będą przepisywać lub stosować produkt leczniczy Pradaxa.

Ten pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości o potencjalnym ryzyku krwawienia podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa oraz zapewnić wskazówki dotyczące postępowania z tym ryzykiem.

Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść oraz formę materiałów edukacyjnych, wraz planem komunikowania się z narodowymi właściwymi władzami przed rozpoczęciem rozpowszechniania pakietu edukacyjnego. Pakiet edukacyjny musi być gotowy do dystrybucji w obu wskazaniach terapeutycznych przed wprowadzeniem nowego wskazania (prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka) w państwie członkowskim.

Pakiet edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Wytyczne dla lekarzy
- Karty ostrzegawcze dla pacjenta

Wytyczne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe komunikaty o bezpieczeństwie stosowania:

- Szczegółowe populacje pacjentów potencjalnie zagrożonych wyższym ryzykiem krwawienia
- Informacje dotyczące produktów leczniczych, które są przeciwwskazane lub które powinny być przyjmowane z zachowaniem ostrożności ze względu na zwiększone ryzyko krwawień i/lub zwiększoną ekspozycję na dabigatran
- Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca, wymaga leczenia przeciwzakrzepowego
- Zalecenia w sprawie oceny czynności nerek
- Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w populacji pacjentów zwiększonego ryzyka
- Postępowanie w przypadku przedawkowania
- Stosowanie testów krzepliwości oraz interpretacja ich wyników
- Dotyczące konieczności przekazania każdemu pacjentowi Karty ostrzegawczej dla pacjenta oraz pouczeniu o:
 - Objawach przedmiotowych i podmiotowych krwawień oraz kiedy zwrócić się o pomoc do ośrodka służby zdrowia
 - Znaczeniu przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leku
 - Konieczności noszenia ze sobą Karty ostrzegawczej dla pacjenta
 - Konieczności poinformowania lekarzy o wszystkich obecnie przyjmowanych lekach
 - Konieczności poinformowania lekarzy o przyjmowaniu produktu leczniczego Pradaxa w przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub procedury inwazyjnej.
- Instrukcja jak przyjmować produkt leczniczy Pradaxa

Do każdego opakowania leku podmiot odpowiedzialny dołączy również kartę ostrzegawczą dla pacjenta, której tekst przedstawiono w Aneksie III.

E. SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 kapsułka, twarda
30 x 1 kapsułka, twarda
60 x 1 kapsułka, twarda

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/001 10 x 1 kapsułka
EU/1/08/442/002 30 x 1 kapsułka
EU/1/08/442/003 60 x 1 kapsułka
EU/1/08/422/017 60 x 1 kapsułka

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 75 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 110 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 kapsułka, twarda
30 x 1 kapsułka, twarda
60 x 1 kapsułka, twarda

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/005 10 x 1 kapsułka
EU/1/08/442/006 30 x 1 kapsułka
EU/1/08/442/007 60 x 1 kapsułka
EU/1/08/442/018 60 x 1 kapsułka

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/014

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIWE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60 x 1) kapsulek twardech.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/014

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 100 (2 OPAKOWANIA PO 50 KAPSULEK
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/015

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 100 (2 OPAKOWANIA PO 50
KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE
BLUE BOX - 110 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (2 opakowania po 50 x 1) kapsulek twardej.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/015

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 kapsułka, twarda
30 x 1 kapsułka, twarda
60 x 1 kapsułka, twarda

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/009 10 x 1 kapsułek
EU/1/08/442/010 30 x 1 kapsułek
EU/1/08/442/011 60 x 1 kapsułek
EU/1/08/442/019 60 x 1 kapsułek

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60 KAPSULEK
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 180 (3 OPAKOWANIA PO 60
KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE
BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 180 (3 opakowania po 60 x 1) kapsulek, twarde.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 100 (2 OPAKOWANIA PO 50 KAPSULEK
TWARDYCH) – BEZ BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 x 1 kapsułka, twarda. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 150 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE ZAWIERAJĄCE 100 (2 OPAKOWANIA PO 50
KAPSULEK TWARDYCH) – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE
BLUE BOX - 150 mg KAPSUŁKI TWARDE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 100 (2 opakowania po 50 x 1) kapsulek, twarde.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/016

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

👉 Oderwać folię

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BIAŁYCH BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

👉 Oderwać folię

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER dla 110 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

✎ Oderwać folię

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BIAŁYCH BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER dla 110 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)


3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

 Oderwać folię

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER dla 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

👉 Oderwać folię

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BIAŁYCH BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER dla 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

✎ Oderwać folię

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezymu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Pradaxa 75 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ
dla 110 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezymu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsułek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 110 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ
dla 150 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 150 mg kapsułki, twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezymu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E 110) (Szczegółowe informacje – patrz ulotka).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Kapsułki należy połykać w całości, nie żuć, nie łamać kapsulek.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Stosowanie doustne.
Wewnątrz opakowania znajdują się karta ostrzegawcza dla pacjenta.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 4 miesięcy.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/442/013

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pradaxa 150 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego)

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pradaxa 75 mg, kapsułki twarde Eteksylan dabigatranu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje

Pradaxa to lek, który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

Lek Pradaxa stosowany jest w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w żyłach po przebytej operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego u dorosłych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa

Kiedy nie stosować leku Pradaxa

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanym przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itrakonazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek zapobiegający nawrotom zaburzeń rytmu serca.
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy cewnik wprowadzony jest do naczynia żylnego lub tętniczego i do cewnika podawana jest heparyna w celu utrzymania jego drożności.
- jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Pradaxa należy zwrócić się do lekarza. Jeśli podczas leczenia lekiem Pradaxa występowały objawy lub pacjent był poddawany zabiegowi chirurgicznemu należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
 - jeśli w ostatnim czasie u pacjenta występowało krwawienie.
 - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia takie jak aspiryna (kwas acetylosalicylowy), kłopidogrel, tikagrelor.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksykam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, lub pacjent jest odwodniony (uczucie pragnienia, oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego moczu (skoncentrowanego)).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- w przypadku przebytego zawału serca lub jeśli u pacjenta rozpoznano schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu. Konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania leku Pradaxa co najmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu. W miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący oceni ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa:
Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, szczególnie jeśli pacjent zranił się w głowę należy natychmiast poddać się opiece lekarskiej. Lekarz zbada pacjenta czy mogło wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Dzieci i młodzież

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Pradaxa

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach. Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)
- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- Leki przeciwdepresyjne nazywane selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny lub selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego noradrenaliny
- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 150 mg podawaną raz na dobę w postaci 2 kapsułek 75 mg ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna).
- Leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową (E 110)

Ten lek zawiera barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Pradaxa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Zalecana dawka leku wynosi 220 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę lub u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej, zalecana dawka wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 75 mg).

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana w postaci 2 kapsułek po 75 mg).

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie od 28 do 35 dni.

W obu rodzajach zabiegów, nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku krwawienia z miejsca operacji. Jeżeli nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia do następnego dnia po wykonaniu zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

Lek Pradaxa można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać, rozgryzać ani wysypywać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsulek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

Zmiana leku przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*

Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 24 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.

- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*

Rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa od 0 do 2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenie krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa

Kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Pradaxa o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Pradaxa

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu krwi w żyłę u pacjentów leczonych po zabiegu wszczepiania endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Pradaxa wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia.

Nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji – mogą zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które się samoistnie nie zatrzymuje, lub objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych które mogą powodować trudności w oddychaniu lub zawrotu głowy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w krwinkach czerwonych)
- Nieprawidłowe parametry czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym zabarwienie moczu na różowo lub czerwono na skutek obecności krwi), z guzków krwawniczych, z odbytnicy, krwawienie pod skórą, do stawu, z powodu urazu lub po urazie lub po zabiegu chirurgicznym.
- Sińce lub krwiaki występujące po zabiegu chirurgicznym
- Krew w stolcu oznaczona w badaniach laboratoryjnych
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi
- Reakcja alergiczna
- Wymioty
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Nudności
- Sączenie się niewielkiej ilości płynu z nacięcia wykonanego podczas zabiegu chirurgicznego
- Obecność wydzieliny z rany (sączenie się płynu z rany pooperacyjnej)

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- Krwawienie
- Może wystąpić krwawienie do mózgu, z miejsca nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Wydzielina podbarwiona krwią z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Spadek liczby płytek we krwi
- Spadek liczby krwinek czerwonych po zabiegu chirurgicznym
- Poważne reakcje alergiczne powodujące trudności z oddychaniem lub zawroty głowy
- Poważne reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca wyniku reakcji alergicznej
- Nagła zmiana zabarwienia lub wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Zarzucanie treści żołądka do przełyku (reflaks)
- Ból brzucha lub żołądka
- Niestrawność
- Trudności przy połykaniu
- Wydzielanie się płynu z rany
- Wydzielanie się płynu z rany pooperacyjnej

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Pradaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym, blistrze lub butelce po Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pradaxa

- Substancją czynną jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 75 mg eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu).
- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.
- Otoczka kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygokarmin, żółcień pomarańczową (E 110), hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie

Pradaxa jest kapsułką twardą.

Kapsułki twarde leku Pradaxa 75 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R75” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 75 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 kapsułek aluminiowych w perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, lek Pradaxa 75 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 60 x 1 kapsułka w aluminiowych perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Lek Pradaxa 75 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

oraz

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pradaxa 110 mg, kapsułki twarde

Eteksylan dabigatranu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje

Pradaxa to lek, który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

Lek Pradaxa stosowany jest w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi w żyłach po przebytej operacji wszczepienia protezy stawu biodrowego lub kolanowego u dorosłych.

Lek Pradaxa stosowany jest w celu obniżenia ryzyka zwichnięcia naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi u dorosłych pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Lek Pradaxa należy do grupy produktów rozrzedzających krew, zmniejszających ryzyko powstawania zakrzepów krwi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa

Kiedy nie stosować leku Pradaxa

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanym przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek zapobiegający nawrotom zaburzeń rytmu serca.

- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy cewnik wprowadzony jest do naczynia żylnego lub tętniczego i do cewnika podawana jest heparyna w celu utrzymania jego drożności.
- jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Pradaxa należy zwrócić się do lekarza. Jeśli podczas leczenia lekiem Pradaxa występowały objawy lub pacjent był poddawany zabiegowi chirurgicznemu należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
 - jeśli w ostatnim czasie u pacjenta występowało krwawienie.
 - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia takie jak aspiryna (kwas acetylosalicylowy), klopidogrel, tikagrelor.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksykam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, lub pacjent jest odwodniony (uczucie pragnienia, oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego moczu (skoncentrowanego)).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- w przypadku przebytego zawału serca lub jeśli u pacjenta rozpoznano schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu. Konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania leku Pradaxa co najmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu. W miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący oceni ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa: Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, szczególnie jeśli pacjent zranił się w głowę należy natychmiast poddać się opiece lekarskiej. Lekarz zbada pacjenta czy mogło wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Dzieci i młodzież

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Pradaxa

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach: Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)
- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- Leki przeciwdepresyjne nazywane selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny
- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczęcia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 150 mg podawaną raz na dobę w postaci dwóch kapsułek 75 mg ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

U pacjentów stosujących leki zawierające werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie.

- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę.
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna).
- Leki przeciwvirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową (E 110)

Ten lek zawiera barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Pradaxa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Należy stosować lek Pradaxa zgodnie z poniższymi zaleceniami:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Zalecana dawka leku wynosi 220 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 110 mg).

Jeśli czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę lub u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej, zalecana dawka wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana jako 2 kapsułki po 75 mg).

U pacjentów stosujących leki zawierające amiodaron, chinidynę lub werapamil zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 150 mg raz na dobę (przyjmowana w postaci 2 kapsułek po 75 mg).

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil, u których czynność nerek jest zmniejszona o ponad połowę, powinni zażywać zmniejszoną do 75 mg dawkę leku Pradaxa ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie 10 dni.

Po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego

Stosowanie leku Pradaxa należy rozpocząć od zażycia jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego. Następnie należy stosować 2 kapsułki raz na dobę przez łącznie od 28 do 35 dni.

W obu rodzajach zabiegów, nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku krwawienia z miejsca operacji. Jeżeli nie będzie możliwe rozpoczęcie leczenia do następnego dnia po wykonaniu zabiegu chirurgicznego, należy je rozpocząć od dawki 2 kapsułek raz na dobę.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Zalecana dawka leku wynosi 300 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 150 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów w wieku 80 lat lub powyżej, zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil powinni zażywać zmniejszoną dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień lekarz może zalecić stosowanie leku Pradaxa w dawce 220 mg przyjmowane w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Lek Pradaxa można przyjmować niezależnie od posiłków. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać, rozgryzać ani wysypywać peletek z kapsułki, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsulek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

Zmiana leku przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 24 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 12 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.

- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*
Rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa od 0 do 2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku, w której zostałby podany następny zastrzyk.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

- *Zmiana leczenia z leku Pradaxa na leki rozrzedzające krew zawierające antagonistę witaminy K (np. fenprokumon):*
Lekarz zaleci wykonanie badań krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie antagonisty witaminy K.
- *Zmiana leczenia z leków rozrzedzających krew zawierających antagonistę witaminy K (np. fenprokumon) na lek Pradaxa:*
Należy przerwać stosowanie leków zawierających antagonistów witaminy K. Lekarz zaleci wykonanie badań krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie leku Pradaxa.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenia krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów krwi po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego

Kontynuować przyjmowanie pominiętej dobowej dawki leku Pradaxa o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca

Pominiętą dawkę można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Pradaxa

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu krwi u pacjentów po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego lub zwiększać ryzyko zwichnięcia naczyń w mózgu lub w ciele u pacjentów z nieprawidłową pracą serca.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Pradaxa wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia. Nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji – mogą zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które się samoistnie nie zatrzymuje, lub objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych które mogą powodować trudności w oddychaniu lub zawrotu głowy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Zapobieganie powstawaniu zakrzepów po operacji (alloplastyce) stawu biodrowego lub kolanowego

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w krwinkach czerwonych)
- Nieprawidłowe parametry czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym zabarwienie moczu na różowo lub czerwono na skutek obecności krwi), z guzków krwawniczych, z odbytnicy, krwawienie pod skórą, do stawu, z powodu urazu, po urazie lub po zabiegu chirurgicznym.
- Sińce lub krwiaki występujące po zabiegu chirurgicznym

- Krew w stolcu oznaczona w badaniach laboratoryjnych
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Zmniejszenie odsetka czerwonych krwinek we krwi
- Reakcja alergiczna
- Wymioty
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Nudności
- Sączenie się niewielkiej ilości płynu z nacięcia wykonanego podczas zabiegu chirurgicznego
- Obecność wydzieliny z rany (sączenie się płynu z rany pooperacyjnej)

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- Krwawienie
- Może wystąpić krwawienie do mózgu, z miejsca nacięcia chirurgicznego, z miejsca wstrzyknięcia lub miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Wydzielina podbarwiona krwią z miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Odkrztuszanie krwi lub płwociny zabarwionej krwią
- Spadek liczby płytek we krwi
- Spadek liczby krwinek czerwonych po zabiegu chirurgicznym
- Poważne reakcje alergiczne powodujące trudności z oddychaniem lub zawroty głowy
- Poważne reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca wyniku reakcji alergicznej
- Nagła zmiana zabarwienia lub wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Zarzucanie treści żołądka do przełyku (refluks)
- Ból brzucha lub żołądka
- Niestrawność
- Trudności przy połykaniu
- Wydzielanie się płynu z rany
- Wydzielanie się płynu z rany pooperacyjnej

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Zapobieganie zatkaniu naczynia krwionośnego w mózgu lub innym narządzie przez zakrzepy powstające na skutek zaburzeń rytmu serca.

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym zabarwienie moczu na różowo lub czerwono na skutek obecności krwi) lub krwawienie pod skórą
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Ból brzucha lub żołądka
- Niestrawność
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Nudności

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić z guzków krwawniczych, z odbytnicy, do mózgu
- Powstanie krwiaka
- Kaszel z krwią lub krew w płwocinie
- Spadek liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w krwinkach czerwonych)
- Reakcja alergiczna

- Nagła zmiana zabarwienia lub wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Zarzucanie treści żołądka do przełyku (refluks)
- Wymioty
- Trudności w połykaniu
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- Może wystąpić krwawienie do stawu, z miejsca nacięcia chirurgicznego, z rany, z miejsca wstrzyknięcia lub miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Poważne reakcje alergiczne powodujące trudności z oddychaniem lub zawroty głowy
- Poważne reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca wyniku reakcji alergicznej
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Spadek enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białkówek oczu w wyniku problemów z wątrobą lub krwią

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zapobieganie zwichnięciu naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi, które tworzą się podczas nieprawidłowej pracy serca:

W badaniach klinicznych ilość ataków serca z użyciem leku Pradaxa była ilościowo większa niż z użyciem warfaryny. Ogólna liczba wystąpień była niska.

5. Jak przechowywać lek Pradaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym, blistrze lub butelce po Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pradaxa

- Substancją czynną jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 110 mg eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu).

- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.
- Otoczka kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygo karmin, żółcień pomarańczową (E 110), hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie

Pradaxa jest kapsułką twardą.

Kapsułki twarde leku Pradaxa 110 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R110” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 110 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 opakowania po 50 x 1 kapsułka twarda (100 kapsułek twardych) w aluminiowych perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, lek Pradaxa 110 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 60 x 1 kapsułka w aluminiowych perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Lek Pradaxa 110 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

oraz

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pradaxa 150 mg, kapsułki twarde Eteksylan dabigatranu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa
3. Jak przyjmować lek Pradaxa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pradaxa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pradaxa i w jakim celu się go stosuje

Pradaxa to lek, który zawiera eteksylan dabigatranu jako substancję czynną. Jego działanie polega na blokowaniu substancji odpowiedzialnej za powstawanie zakrzepów krwi.

Lek Pradaxa stosowany jest w celu obniżenia ryzyka zwichnięcia naczyń w mózgu i ciele przez powstawanie zakrzepów krwi u dorosłych pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Lek Pradaxa należy do grupy produktów rozrzedzających krew, zmniejszających ryzyko powstawania zakrzepów krwi .

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Pradaxa

Kiedy nie stosować leku Pradaxa

- jeśli pacjent ma uczulenie na eteksylan dabigatranu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek.
- jeśli u pacjenta aktualnie występuje krwawienie.
- jeśli u pacjenta występuje choroba dowolnego z narządów wewnętrznych, która zwiększa ryzyko dużego krwawienia.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększona skłonność do krwawień. Może być wrodzona, o nieznanym przyczynie lub spowodowana stosowaniem innych leków.
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby, które mogą prowadzić do śmierci.
- jeśli pacjent przyjmuje doustnie ketokonazol lub itraconazol, leki stosowane w zakażeniach grzybiczych.
- jeśli pacjent przyjmuje cyklosporynę lub takrolimus, leki zapobiegające odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- jeśli pacjent przyjmuje dronedaron, lek zapobiegający nawrotom zaburzeń rytmu serca.
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, rywaroksaban, apiksaban lub heparyna), z wyjątkiem zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub kiedy cewnik wprowadzony jest do naczynia żylnego lub tętniczego i do cewnika podawana jest heparyna w celu utrzymania jego drożności.

- jeśli pacjentowi wszczepiono sztuczną zastawkę serca.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Pradaxa należy zwrócić się do lekarza. Jeśli podczas leczenia lekiem Pradaxa występowały objawy lub pacjent był poddawany zabiegowi chirurgicznemu należy zwrócić się do lekarza. Pacjent powinien poinformować lekarza, gdy występują u niego lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek stany patologiczne lub choroby, zwłaszcza wymienione poniżej:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby, wpływająca na wyniki badania krwi nie należy stosować leku Pradaxa.
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko krwawienia, co może mieć miejsce w następujących sytuacjach:
 - jeśli u pacjenta występowało ostatnio krwawienie.
 - jeśli u pacjenta wykonano chirurgiczne pobranie wycinka (biopsję) w ciągu ostatniego miesiąca.
 - jeśli u pacjenta wystąpił poważny uraz (np. złamanie nogi, uraz głowy lub jakiegokolwiek uraz wymagający leczenia chirurgicznego).
 - jeśli u pacjenta występuje zapalenie przełyku lub żołądka.
 - jeśli u pacjenta występuje zarzucanie soku żołądkowego do przełyku.
 - jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia takie jak aspiryna (kwas acetylosalicylowy), klopidogrel, tikagrelor.
 - jeśli pacjent stosuje leki przeciwzapalne takie jak diklofenak, ibuprofen, piroksydam.
 - jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie serca (bakteryjne zapalenie wsierdza).
 - jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, lub pacjent jest odwodniony (uczucie pragnienia, oddawanie zmniejszonej ilości ciemnego moczu (skoncentrowanego)).
 - jeśli pacjent jest w wieku powyżej 75 lat.
 - jeśli pacjent waży 50 kg lub mniej.
- w przypadku przebytego zawału serca lub jeśli u pacjenta rozpoznano schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zawału serca.
- jeśli pacjent będzie poddawany planowemu zabiegowi chirurgicznemu, konieczne jest doraźne przerwanie stosowania leku Pradaxa, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas operacji oraz bezpośrednio po operacji. Jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania leku Pradaxa co najmniej 24 godziny przed operacją. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, lekarz może zdecydować o wcześniejszym przerwaniu leczenia.
- jeśli konieczne jest poddanie pacjenta nieplanowemu zabiegowi chirurgicznemu, w miarę możliwości zabieg należy opóźnić co najmniej do 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli opóźnienie zabiegu nie jest możliwe, może występować zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz prowadzący rozważy ryzyko krwawienia oraz pilność zabiegu chirurgicznego.
- jeśli pacjent ma cewnik wprowadzony do kręgosłupa:
Pacjent może zostać poddany zabiegowi wprowadzenia cewnika do kręgosłupa np. w celu znieczulenia lub złagodzenia bólu podczas lub po zabiegu chirurgicznym. W przypadku podawania leku Pradaxa po usunięciu cewnika, lekarz będzie przeprowadzał regularne badania pacjenta.
- jeśli pacjent upadł lub zranił się podczas leczenia, szczególnie jeśli pacjent zranił się w głowę należy natychmiast poddać się opiece lekarskiej. Lekarz zbada pacjenta czy mogło wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia.

Dzieci i młodzież

Leku Pradaxa nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Pradaxa

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach: Na przykład:

- Leki obniżające krzepliwość krwi (np. warfaryna, fenpropakumon, heparyna, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, rywaroksaban)
- Leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (np. aspiryna)
- Ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- Leki przeciwdepresyjne nazywane selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny
- Ryfampicyna lub klarytromycyna, oba antybiotyki
- Leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. amiodaron, dronedaron, chinidyna, werapamil)
U pacjentów stosujących leki zawierające werapamil należy zmniejszyć dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Należy stosować lek Pradaxa i leki zawierające werapamil w tym samym czasie
- Leki stosowane w zakażeniach grzybiczych (np. ketokonazol, itrakonazol), chyba, że leki te stosowane są wyłącznie na skórę
- Leki zapobiegające odrzuceniu narządu po przeszczepie (np. takrolimus, cyklosporyna)
- Leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu AIDS (np. rytonawir)
- Leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina)

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo jaki wpływ dabigatran ma na przebieg ciąży i na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować leku Pradaxa w trakcie ciąży, chyba że lekarz stwierdzi, że jest to bezpieczne. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę podczas stosowania leku Pradaxa.

W trakcie stosowania leku Pradaxa nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Pradaxa nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Pradaxa zawiera żółcień pomarańczową (E 110)

Ten lek zawierają barwnik o nazwie żółcień pomarańczowa (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Pradaxa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Zalecana dawka leku wynosi 300 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 150 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów w wieku 80 lat lub powyżej, zalecana dawka leku Pradaxa wynosi 220 mg przyjmowana w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci stosujący leki zawierające werapamil powinni zażywać zmniejszoną dawkę leku Pradaxa do 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawień.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawień lekarz może zalecić stosowanie leku Pradaxa w dawce 220 mg przyjmowane w postaci 1 kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

Lek Pradaxa można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsulek nie należy kruszyć, przeżuwać lub wysypywać peletek z kapsułki ponieważ może to wpłynąć na zwiększenie ryzyka krwawienia.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z blistra należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- kapsułki należy wyjmować poprzez oderwanie folii z blistra.
- nie należy wyciskać kapsulek przez folię blistra.
- nie należy odrywać folii, dopóki kapsułka nie jest potrzebna.

Podczas wyjmowania kapsulek leku Pradaxa z butelki należy postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami

- aby otworzyć butelkę, należy wcisnąć i obrócić zakrętkę.

Zmiana leku przeciwzakrzepowego

- *Zmiana leczenia ze stosowania leku Pradaxa na stosowanie leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach:*
Nie należy rozpoczynać stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach (np. heparyny) przed upływem 12 godzin od podania ostatniej dawki leku Pradaxa.
- *Zmiana leczenia ze stosowania leków przeciwzakrzepowych podawanych w zastrzykach na stosowanie leku Pradaxa:*
Należy rozpocząć przyjmowanie leku Pradaxa 0-2 godzin przed podaniem następnego zastrzyku.
- *Zmiana leczenia z leku Pradaxa na leki rozrzedzające krew zawierające antagonistę witaminy K (np. fenprokumon):*
Lekarz zaleci wykonanie badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie antagonisty witaminy K.
- *Zmiana leczenia z leków rozrzedzających krew zawierających antagonistę witaminy K (np. fenprokumon) na lek Pradaxa:*
Należy przerwać stosowanie leków zawierających antagonistów witaminy K. Lekarz zaleci wykonanie badania krwi i poinformuje pacjenta, kiedy należy rozpocząć stosowanie leku Pradaxa.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pradaxa

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa istnieje zwiększone ryzyko krwawienia. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badania krwi, w celu dokonania oceny ryzyka krwawienia.

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Pradaxa należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. W przypadku wystąpienia krwawienia konieczne może być leczenie chirurgiczne lub przetoczenia krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Pradaxa

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Pradaxa

Lek Pradaxa należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa bez porozumienia z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Pradaxa może zwiększać ryzyko powstania zakrzepu krwi u pacjentów po zabiegu wszczepienia endoprotezy stawu kolanowego lub biodrowego lub zwiększać ryzyko zwichnięcia naczyń w mózgu lub w ciele u pacjentów z nieprawidłową pracą serca.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Pradaxa wpływa na układ krzepnięcia krwi, dlatego większość działań niepożądanych dotyczy takich objawów, jak siniaki lub krwawienia. Nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które stanowią najpoważniejsze działania niepożądane i niezależnie od lokalizacji – mogą zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. W niektórych przypadkach te krwawienia mogą nie być widoczne.

W przypadku wystąpienia krwawienia, które się samoistnie nie zatrzymuje, lub objawów nadmiernego krwawienia (wyjątkowe osłabienie, zmęczenie, bledność, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zdecydować o objęciu pacjenta ścisłą obserwacją lub zmienić lek.

W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych które mogą powodować trudności w oddychaniu lub zawrotu głowy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według częstości ich występowania:

Często (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

- Krwawienie może wystąpić z nosa, do żołądka lub jelit, z penisa/pochwy lub dróg moczowych (w tym zabarwienie moczu na różowo lub czerwono na skutek obecności krwi), krwawienie pod skórą
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Ból brzucha lub żołądka
- Niestrawność
- Częste oddawanie luźnego lub płynnego stolca
- Nudności

Niezbyt często (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

- Krwawienie
- Krwawienie może wystąpić z guzków krwawniczych, z odbytnicy, do mózgu
- Powstanie krwiaka
- Kaszel z krwią lub krew w płwocinie
- Spadek liczby płytek we krwi
- Zmniejszenie zawartości hemoglobiny we krwi (substancji w krwinkach czerwonych)
- Reakcja alergiczna

- Nagła zmiana zabarwienia lub wyglądu skóry
- Swędzenie
- Wrzód żołądka lub jelit
- Zapalenie przełyku i żołądka
- Zarzucanie treści żołądka do przełyku (refluks)
- Wymioty
- Trudności przy połykaniu
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących czynności wątroby

Rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1 000 pacjentów):

- Może wystąpić krwawienie do stawu, z miejsca nacięcia chirurgicznego, z rany, z miejsca wstrzyknięcia lub miejsca wprowadzenia cewnika do żyły
- Poważne reakcje alergiczne powodujące trudności z oddychaniem lub zawroty głowy
- Poważne reakcje alergiczne powodujące obrzęk twarzy lub gardła
- Wysypka skórna w postaci ciemnoczerwonych, wypukłych, swędzących guzków występująca wyniku reakcji alergicznej
- Spadek liczby krwinek czerwonych we krwi
- Spadek enzymów wątrobowych
- Zażółcenie skóry lub białkówek oczu w wyniku problemów z wątrobą lub krwią

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Trudności z oddychaniem lub świszczący oddech

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W badaniach klinicznych ilość ataków serca z użyciem leku Pradaxa była ilościowo większa niż z użyciem warfaryny. Ogólna liczba wystąpień była niska.

5. Jak przechowywać lek Pradaxa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub butelce po Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Po pierwszym otwarciu lek należy zużyć w ciągu 4 miesięcy. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pradaxa

- Substancją czynną leku jest dabigatran, który jest stosowany w postaci 150 mg eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu).
- Ponadto lek zawiera: kwas winowy, gumę arabską, hypromelozę, dimetykon 350, talk i hydroksypropylocelulozę.

-
- Otoczka kapsułki zawiera: karagen, chlorek potasu, tytanu dwutlenek, indygo karmin, żółcień pomarańczową (E 110), hypromelozę i wodę oczyszczoną.
- Czarny tusz do nadruków zawiera: szelak, alkohol N-butyłowy, alkohol izopropylowy, etanol metylowany, żelaza tlenek czarny, wodę oczyszczoną i glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Pradaxa i co zawiera opakowanie

Pradaxa jest kapsułką twardą.

Kapsułki twarde leku Pradaxa 150 mg mają jasnoniebieskie, nieprzezroczyste wieczko i kremowy, nieprzezroczysty korpus z nadrukowanym logo firmy Boehringer Ingelheim na wieczku i kodem „R150” na korpusie kapsułki.

Lek Pradaxa 150 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach zawierających 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardej) lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 2 opakowania po 50 x 1 kapsułek twardej (100 kapsułek twardej) w aluminiowych perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze blisterach. Dodatkowo, lek Pradaxa 150 mg kapsułki twarde jest dostępny w opakowaniach zawierających 60 x 1 kapsułka w aluminiowych perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blisterach.

Lek Pradaxa 150 mg kapsułki twarde jest również dostępny w polipropylenowych (plastikowych) butelkach po 60 kapsułek twardej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Binger Strasse 173
 D-55216 Ingelheim am Rhein
 Niemcy

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Strasse 173
 D-55216 Ingelheim am Rhein
 Niemcy

oraz

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Birkendorfer Strasse 65
 D-88397 Biberach an der Riss
 Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>

PRADAXA[®] KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA

Spis treści

Pradaxa[®] Karta ostrzegawcza dla pacjenta
Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Karta ostrzegawcza dla pacjenta stosującego lek Pradaxa[®] zaczyna się za perforacją.

Należy zawsze upewniać się, czy mają Państwo przy sobie aktualną kartę ostrzegawczą dla pacjenta stosującego lek Pradaxa[®], ponieważ zawiera ona informacje dla Państwa i pracowników ochrony zdrowia dotyczące leku Pradaxa[®].

Osoby, które mają już kartę ostrzegawczą dla pacjenta stosującego lek Pradaxa[®], powinny upewnić się, czy zawiera ona aktualne informacje poprzez porównanie jej z wersją podaną poniżej. Jeżeli tak jest, należy wyrzucić poprzednią kartę i posługiwać się nową

Szanowni Państwo!

Lekarz zalecił Państwu stosowanie leku Pradaxa[®] (eteksylan dabigatranu).

Aby bezpiecznie stosować lek Pradaxa[®], proszę zapoznać się z istotnymi informacjami wewnątrz karty.

Karta zawiera ważne informacje dotyczące Państwa leczenia, zalecane jest aby posiadać ją zawsze przy sobie i zawsze informować lekarza, że przyjmuje Pani/Pan lek Pradaxa[®].

Dalsze informacje można uzyskać:

- pod numerem telefonu firmy Boehringer Ingelheim: +48 22 699 0 699
- na stronie internetowej: www.boehringer-ingelheim.pl

PROSZĘ DOPILNOWAĆ, BY LEKARZ WYPEŁNIŁ ODWROTNĄ STRONĘ KARTY.

Pradaxa[®] Informacje dla pacjenta

- Podczas stosowania leku Pradaxa[®] należy przestrzegać zaleceń lekarza
- Lek Pradaxa[®] zapobiega zakrzepom poprzez „rozrzedzenie” krwi. Może to jednak zwiększać ryzyko krwawienia
- W przypadku krwawienia, które nie ustępuje samoistnie, należy natychmiast zwrócić się do lekarza
- W razie upadku lub urazu podczas leczenia, zwłaszcza urazu głowy, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza. Badanie lekarskie może być konieczne z uwagi na podwyższone ryzyko krwawienia
- Ponieważ lek Pradaxa[®] działa na układ krzepnięcia krwi, większość działań niepożądanych wiąże się z krwawieniem lub powstawaniem siniaków. Objawy krwawienia mogą obejmować powstawanie krwiaków, zasinień skóry, smoliste stolce, obecność krwi w moczu, krwawienia z nosa itp.
- Jeżeli planowany jest zabieg chirurgiczny lub procedura inwazyjna, należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Pradaxa[®]
- Nie należy przerywać stosowania leku Pradaxa[®] bez konsultacji z lekarzem, ponieważ powoduje to ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub innych powikłań związanych z tworzeniem się zakrzepów
- W przypadku krwawienia należy skontaktować się z lekarzem przed odstawieniem leku Pradaxa[®]
- Lek PRADAXA[®] należy przyjmować regularnie, zgodnie z zaleceniami, nie pomijając dawek
- Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach

- Lek Pradaxa[®] można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy kruszyć, otwierać, przeżuwać, nie należy zażywać samych granulek, gdyż może to zwiększyć ryzyko krwawienia

Pradaxa[®] – informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- Lek Pradaxa[®] to doustny lek przeciwzakrzepowy działający poprzez bezpośrednie hamowanie trombiny, wydalany głównie przez nerki
- W przypadku zabiegów chirurgicznych lub innych procedur inwazyjnych lek Pradaxa[®] należy odstawić odpowiednio wcześniej (szczegółowe informacje są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego)
- W przypadku poważnego krwawienia lek Pradaxa[®] należy odstawić natychmiast
- Ponieważ lek Pradaxa[®] jest wydalany głównie przez nerki, konieczne jest picie odpowiedniej ilości płynów. Pradaxa[®] może być usuwana w drodze dializy, choć dane kliniczne w tym zakresie są ograniczone (szczegółowe informacje oraz dalsze wskazówki dotyczące odwrócenia działania przeciwzakrzepowego leku Pradaxa[®] są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Dane pacjenta

(Imię i nazwisko pacjenta)

(Data urodzenia)

(Wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego)

(Dawkowanie leku Pradaxa[®])

[Boehringer Ingelheim logo]

[Pradaxa logo]

ANEKS IV

**WNIOSKI I PODSTAWY NAUKOWE UZASADNIAJĄCE ZMIANĘ W WARUNKACH
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski

Naukowe wnioski komitetu PRAC zawarte w wydanym przez niego Raporcie Oceniającym PSUR dotyczącym produktu Pradaxa są następujące:

Przeciwwskazanie dotyczące zmian lub schorzeń obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia dużego krwawienia, które wprowadzono dla ww. preparatu, nie pozwala na dokonanie przez lekarza samodzielnej oceny, zwłaszcza w zakresie profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej we wskazaniach chirurgicznych, w których np. malformacja tętniczo-żylna lub tętniak niekoniecznie wykluczają pacjenta z terapii jednym z nowych leków przeciwkrzepliwych. To zagadnienie analizowano pod kątem profilu bezpieczeństwa produktu Pradaxa w okresie objętym raportem PSUR i zostało ono zaakceptowane przez PRAC (słabnący trend zgłaszanych skumulowanych wskaźników ciężkich krwawień). Z tego względu przeciwwskazanie dotyczące ww. zmian lub schorzeń poddano przeglądowi w celu zapewnienia lekarzom nieco większej swobody w dokonywaniu samodzielnej oceny sytuacji, w których ww. zmiany lub schorzenia należy uznać za bezwzględne przeciwwskazania.

CHMP zgadza się z naukowymi wnioskami komitetu PRAC.

Podstawy dla zalecenia zmiany w warunkach Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie naukowych wniosków dotyczących preparatu Pradaxa CHMP uważa, że po uwzględnieniu proponowanych zmian w charakterystyce produktu stosunek ryzyka do korzyści dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną eteksylan dabigatranu pozostaje korzystny.

CHMP zaleca zmianę w warunkach Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.