

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).

Substancje pomocnicze: 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 nadrukami, 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 żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (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.

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcia 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.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (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 w skojarzeniu z *silnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp)*, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamillem

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamillem, 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 werapamillem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

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).

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej 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).

Masa ciała

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).

Płęć

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

Zmiana leczenia

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).

Populacja dzieci i młodzieży

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

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pominięcie dawki

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych eteksylanu dabigatranu o tej samej porze następnego dnia. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Sposób podawania

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
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cieklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5).

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 żyłnej 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.

Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia 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 (CrCL 30-50 ml/min), wiek \geq 75 lat, niska masa ciała < 50 kg lub jednocześnie stosowanie silnego 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).

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), klopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

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.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek \geq 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczone dabigatranu	<u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none">• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL)• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp <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
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none">• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi• Czynne owrzodzenie dotyczące przewodu pokarmowego• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,• Niedawna biopsja lub duży uraz• Niedawny krwotok wewnętrzczaszkowy• Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka• Bakteryjne zapalenie wsierdzia

Oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigafranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigafran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Badanie czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT - activated partial thromboplastin time) jest powszechnie dostępne i stanowi przybliżony wskaźnik nasilenia działania przeciwzakrzepowego dabigafranu. U pacjentów krwawiących lub takich, u których występuje ryzyko krwawienia, badanie aPTT może być przydatne do określenia nadmiernego działania przeciwzakrzepowego. Badanie to ma jednak ograniczoną czułość i nie nadaje się do dokładnego ilościowego określenia działania przeciwzakrzepowego, szczególnie przy dużym stężeniu dabigafranu w osoczu. Wysokie wartości aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

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-glikoproteiny

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

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

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

Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigafranu 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 2 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

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

W przypadku konieczności nagłego zabiegu, należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigafranu. 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 łędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwawień 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 dabigafranu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwawień 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 dabigafranu 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 E110, która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskociężeczkowe (ang. LMWH) i pochodne heparyny (fondaparinux,

desirudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfipirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żyłnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 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_{0-∞}, ss oraz C_{max},ss i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostały zasadniczo niezmiennione w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu, AUC_{0-∞}, 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 dabigatranu, jak i warfaryny. W związku z tym, że 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 trydniowego 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 przeciwkrzepowego związanego z dabigatranem nie były statystycznie różne 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 związków 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 silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol i klarytromycyna) może powodować 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).

Ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku silnie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaronu, chinidyny lub werapamilu) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: Ketokonazol zwiększał całkowite wartości AUC_{0-∞} and C_{max} dabigatranu odpowiednio o 138% i 135%, po podaniu dawki pojedynczej 400 mg, oraz odpowiednio o 153% i 149%, po podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu. 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).

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 żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce 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 ścisłe 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_{0-∞}, 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 żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po aloplastyce 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 ścisłe monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania

efeksylanu dabigafranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek.

Werapamil: W trakcie jednoczesnego podawania efeksylanu dabigafranu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigafranu 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 dabigafran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem efeksylanu dabigafranu (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 dabigafranu 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 efeksylan dabigafranu 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 efeksylan dabigafranu 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 efeksylanu dabigafranu z werapamilem, 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 efeksylanie dabigafranu (wzrost C_{max} o około 10% i AUC o około 20%). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigafranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z efeksylanem dabigafranu 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 dabigafran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania efeksylanu dabigafranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

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. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedarone, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

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 dabigafranu, 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 dabigafranu 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 leki 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

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

pH żołądka

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigafranu 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 dabigafranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia efeksylanem dabigafranu. Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w frakcie 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W czterech badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻcZz łącznie 10 084 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 5419 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę, 389 otrzymało dawki mniejsze niż 150 mg na dobę, a 1168 – dawki większe niż 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.

Działania niepożądane

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane 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 może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Etaksylan dabigatranu 150 mg	Etaksylan dabigatranu 220 mg
Liczba pacjentów stosujących lek	2737	2682
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Często
Zmniejszony hematokryt	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na produkt	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Wrzód żołądka i jelit	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Etexsylan dabigatranu 150 mg	Etexsylan dabigatranu 220 mg
Dysfagia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwimocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Krwista wydzielina	Niezbyt często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwak pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Niedokrwistość po operacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina pozabiegowa	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne		
Drenaż rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Drenaż pozabiegowy	Rzadko	Rzadko

Krwawienie

W Tabeli 4 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch głównych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Etexsylan dabigatranu 150 mg N (%)	Etexsylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksparyna 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 pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, 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).

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 wydalana 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.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Eteksylan dabigafranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigafranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigafran 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. Dabigafran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

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

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigafranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II.

Średnie stężenie dabigafranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podawaniu 220 mg eteksylanu dabigafranu wynosiło 70,8 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/ml do 162 ng/ml (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigafranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigafranu), wynosiło średnio 22 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 13 ng/ml do 35,7 ng/ml (25 – 75 centyl) (patrz punkt 4.4).

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigafranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10–16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Pochodzenie etniczne:

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

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żyłnej 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 (ZZG)), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żyłnej 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 leku 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 5). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 5).

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 dabigafranu 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 5.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 6.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 5: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

Badanie	Eteksylan dabigafranu 220 mg	Eteksylan dabigafranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
RE-NOVATE (biodro)			
N	909	888	917

Badanie	Eteksylan dabigatranu 220 mg	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Enoksaparyna 40 mg
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 6: 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 7: 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)

Populacja dzieci i młodzieży:

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w dopuszczonym wskazaniu.

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. Bez względu na dostępność biologiczną 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 osoczkowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie:

W badaniu oceniającym kooperacyjne 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.

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 kapsulek. Z tego powodu w warunkach klinicznych należy zawsze zachować integralność kapsulek HPMC, aby uniknąć niezamierzonego zwiększenia biodostępności eteksylanu dabigatranu. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsulek i nie zażywali samych granulek (np. wysypując je do jedzenia lub napojów) (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja:

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

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigafranu w osoczu zmniejszały się dwuwrotnie, 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 8.

Metabolizm i wydalanie:

Badano metabolizm i wydalanie dabigafranu po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigafran wydala 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.

Dabigafran 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 dabigafranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigafran 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 badaniu fazy I całkowity wpływ dabigafranu 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 dabigafranu 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 8: Okres półtrwania całkowitego dabigafranu 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)

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 dabigafranu 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-Pugh'a) nie stwierdzono zmian całkowitego wpływu dabigafranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigafranu 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 zakrzepowo-zatorowych 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 dabigafranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigafranu, ale nie dabigafran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, kłarytromycyna, chinidyna i 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 zagnieżdżeniem 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-butylový

Alkohol izopropylowy

Etanol metylowany

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Woda oczyszczona

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistery i butelka: 2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistery

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

Pudełko zawierające po 1, 3 lub 6 blisterów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) w perforowanych aluminiowych blisterach jednostkowych.

Blistery składają się z aluminiowej folii zamykającej blister, powlekanej kopolimerem akrylanowym polichloru winylu-poliocetanu winylu (PVCAC) mającego kontakt z produktem leczniczym z wierzchu oraz z aluminiowej folii z polichlorkiem winylu (PCV) 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 blistera, należy postępować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

- Należy wyjmować z blistera kapsułki twarde poprzez oderwanie folii zabezpieczającej z blistera.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistera.
- Należy odkleić folię blistera 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

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

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

18 Marzec 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA)

<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 dabigafranu (w postaci mezylanu)

Substancje pomocnicze: 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 nadrukiem, 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. SZCZEGÓLWE 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:

- przeżyty 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 żyłnej chorobie 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.

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie rozpoczęcia 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.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (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 w skojarzeniu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamillem

U pacjentów stosujących eteksylan dabigafranu w skojarzeniu z amiodaronem, chinidyną lub werapamillem, dawkę produktu leczniczego Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg przyjmowaną raz na dobę w postaci 2 kapsułek 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 dabigafranu i werapamillem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

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).

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej 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).

Masa ciała

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

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

Zmiana leczenia

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pominięcie dawki

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

Zalecana dawka dobowo produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

W przypadku nietolerancji na dabigafran, 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

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.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

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 dabigafran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigafran 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, przelyku lub refluksem żołądkowo-przelykowym 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).

Zaburzenia czynności nerek

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 ścisłe monitorowanie kliniczne.

Stosowanie produktu Pradaxa z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamillem

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 dabigafranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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 (ULN). 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).

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

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

Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (VKA)

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 dabigafranu,
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigafranu.

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa

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

Kardiowersja

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigafranu podczas kardiowersji.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigafranu 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 uzupełnienia pominiętej dawki.

Sposób podawania

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
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5).

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 żyłnej 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.

Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia 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 (klirens kreatyniny 30–50 ml/min), wiek ≥ 75 lat, niska masa ciała < 50 kg lub jednoczesne stosowanie silnego 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).

Stosowanie 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 wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. W tej grupie pacjentów należy rozważyć stosowanie dawki dabigatranu 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

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.

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 <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
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none">• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi• Czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,• Niedawna biopsja lub duży uraz• Niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy• Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka• Bakteryjne zapalenie wsierdzia

Oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Test czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) jest powszechnie stosowany i umożliwia przybliżone określenie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. U pacjentów z krwawieniem lub u tych z grupy ryzyka występowania krwawienia, test aPTT może być pomocny w określeniu nadmiernej aktywności przeciwzakrzepowej. Jednakże test aPTT charakteryzuje się ograniczoną wrażliwością i nie jest odpowiedni do dokładnego określenia ilościowego działania przeciwzakrzepowego, szczególnie w przypadku wysokich stężeń osoczowych dabigatranu. Wysokie wyniki testu aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

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

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

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

Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

Skójżone 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 2 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 krwawień 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 krwawień 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.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskociężsteczkowe (ang. LMWH) oraz pochodne heparyny (fondaparinux, dezyrudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfpirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbyt dużych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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_{0-12h}, ss oraz C_{max},ss i krzepliwości oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmiennymi w porównaniu do skojarzonego leczenia oraz odpowiadających im monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu, AUC_{0-12h}, 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).

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) wynika że kwas acetylosalicylowy lub kłopidogrel podawane z eteksylanem dabigafranu w dawkach 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę mogą podwyższać ryzyko krwawień (patrz punkt 4.4). Wyższy odsetek epizodów krwawienia spowodowany skojarzonym podawaniem kwasu acetylosalicylowego lub kłopidogrelu obserwowano również w przypadku warfaryny.

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigafranu 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 dabigafranu, 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 dabigafranu. Po zmianie trybniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigafran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigafranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigafranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigafranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigafranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigafranu i dabigafranu

Eteksylan dabigafranu i dabigafran 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 dabigafranu z innymi lekami.

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

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

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigafranu 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 dabigafran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Stosowanie układowe ketokonazolu, cyklosporyny, itraconazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku innych silnych inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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} dabigafranu 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 żyłnej 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 dabigafranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigafranu 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 dabigafranu podawano dwa razy na dobę w ciągu 3 kolejnych dni, 3 dnia z chinidyną lub bez niej. W przypadku jednoczesnego stosowania chinidyny, wartości AUC_{0-ss} i $C_{max,ss}$ dabigafranu były zwiększone średnio odpowiednio o 53% i 56% (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W zapobieganiu żyłnej 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 dabigafranu w skojarzeniu z chinidyną (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego podawania eteksylanu dabigafranu z chinidyną, a szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek.

Werapamil: W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigafranu (150 mg) z doustnym werapamilem C_{max} i AUC dabigafranu 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 dabigafran obserwowano po pierwszej dawce produktu leczniczego werapamilu o natychmiastowym uwolnieniu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigafranu (zwiększenie C_{max} , o około 180% i AUC o około 150%). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu przy podawaniu produktu leczniczego o przedłużonym uwolnieniu (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 dabigafranu 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 dabigafranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawaną raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowaniem zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigafranu 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 dabigafranu 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 dabigafranu 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 dabigafranu (wzrost C_{max} o około 10% i AUC o około 20%). Wyjaśnia się to pełnym wchłonięciem dabigafranu po 2 godzinach (patrz punkt 4.4).

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigafranu 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 dabigafran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigafranu i klarytromycyny powinno się prowadzić ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

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. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedarone, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

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 dabigafranu, 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 dabigafranu 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 leki 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

Digoksylna: 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 dabigafranu na organizm.

pH żołądka:

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą zależności stężenia dabigafranu 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 dabigafranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Pradaxa u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia eteksylanem dabigafranu. Produktu leczniczego Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigafranu 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W czterech badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 084 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 5419 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę, 389 otrzymało dawki mniejsze niż 150 mg na dobę, a 1168 – dawki większe niż 220 mg na dobę.

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków poddano randomizacji ogółem 12091 pacjentów do grupy eteksylanu 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 2-ch 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 4 i 5.

Działania niepożądane

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.

W Tabeli 3 przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań w prewencji żyłnej 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 nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Eteksylan dabigatranu 220 mg
Liczba pacjentów stosujących lek	2737	2682
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Często
Zmniejszony hematokryt	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na produkt	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Wrzód żołądka i jelit	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Etexsylan dabigatranu 150 mg	Etexsylan dabigatranu 220 mg
Dysfagia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwimocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Krwista wydzielina	Niezbyt często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwinki pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Niedokrwistość po operacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina pozabiegowa	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne		
Drenaż rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Drenaż pozabiegowy	Rzadko	Rzadko

Prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Krwawienie

W Tabeli 4 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

	Etexsylan dabigatranu 150 mg raz na dobę N (%)	Etexsylan dabigatranu 220 mg raz na dobę 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 pozaotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, 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 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

	Etexsylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etexsylan 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 środków inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigastranu 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 dabigastranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigastranu 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 dabigastranu 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 dabigastranu 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 podszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania leku przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigastranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigastranu.

Zawał mięśnia sercowego

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

4.9 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigastranu 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 dabigastranu (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 dabigastranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigastran wydalą 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. Ze względu na niskie wiązanie z białkami, dabigastran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

Etaksylan dabigastranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigastranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigastran 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. Dabigastran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

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

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigastranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym na podstawie badań klinicznych fazy II.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Średnie stężenie dabigastranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podawaniu 220 mg eteksylanu dabigastranu wynosiło 70,8 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 35,2 ng/ml do 162 ng/ml (25 – 75 centyli). Średnie stężenie

dabigastranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigastranu), wynosiło średnio 22 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 13 ng/ml do 35,7 ng/ml (25 – 75 centyli) (patrz punkt 4.4).

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

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

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigastranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Pochodzenie etniczne

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

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żyłnej 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 (ZŻG), zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowy punkt końcowy składał się z dużego epizodu żyłnej 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 leku 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 żyłnej 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 dabigastranu 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 dabigastranu 220 mg raz na dobę	Etexylan dabigastranu 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 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 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 8: 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 czynnikiem ryzyka

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwnaczyniowego), wieloośrodkowego, 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 niedokrwinnego 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 9-11 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 9: 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 10: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwinnego 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)	

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
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 11: 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 12-13 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 12: 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. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 13: 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)

Punkt końcowy	Eteksylan dabigastranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigastranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
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)

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w dopuszczonym wskazaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie:

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigastranu 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 dabigastran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną eteksylanu dabigastranu, 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 dabigastranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsulek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja:

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

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigastranu w osoczu zmniejszały się dwuwrotnie, 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 14.

Metabolizm i wydalanie

Badano metabolizm i wydalanie dabigastranu po podaniu pojedynczej dawki dożyłnej tego produktu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigastran 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.

Dabigastran 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 dabigastranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigastran 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 dabigastranu 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 dabigastranu 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 14: Okres półtrwania całkowitego dabigastranu 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)

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 osoczone dabigastranu 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 dabigastranu 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 dabigastranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigastranu 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 zakrzepowo-zatorowych 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 frakcie 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, rasę żółtej pod względem właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych dabigastranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Prolek, eteksylan dabigastranu, ale nie dabigastran, jest substratem wypierającego transportera P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednocześnie stosowanie inhibitorów transportera P-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna i 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 dabigastranu.

Obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zwiększenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem 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 dabigastranu 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 fusz 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: 2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 30 dni.

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

Pudełko zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) oraz opakowania zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych pojedynczych 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 (PCV) 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

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

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

18 Marzec 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA Lub CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA)

<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 efektylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).

Substancje pomocnicze: 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 nadrukiem, 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:

- przeżyty 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 długoterminowo.

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

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.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

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 refluksiem 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).

Zaburzenia czynności nerek

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 z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamillem

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 efektylan dabigatranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigafranu 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 dabigafranu 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).

Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (VKA)

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

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa

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

Kardiowersja

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigafranu podczas kardiowersji.

Populacja dzieci i młodzieży

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

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigafranu 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 uzupełnienia pominiętej dawki.

Sposób podawania

Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.

Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, 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
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem (patrz punkt 4.5).

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

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigafranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia dabigafranem 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 \geq 75 lat, niska masa ciała < 50 kg lub jednoczesne stosowanie silnego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigafranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Stosowanie dabigafranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie znamienne dla dawki eteksylanu dabigafranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (\geq 75 lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), klopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego wymagających stosowania inhibitorów pompy protonowej lub blokera histaminy-2 zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. W tej grupie pacjentów należy rozważyć stosowanie dawki dabigafranu 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

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.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek \geq 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	Główne: Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL) Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp Dodatkowe: Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	ASA NLPZ Klopidogrel
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi Czynne owróżdzenie przewodu pokarmowego Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego, Niedawna biopsja lub duży uraz Niedawny krwiak wewnątrzczaszkowy Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka Bakteryjne zapalenie wsierdzia

Oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Test czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) jest powszechnie stosowany i umożliwił przybliżone określenie intensywności działania przeciwzakrzepowego dabigatranu. U pacjentów z krwawieniem lub u tych z grupy ryzyka występowania krwawienia, test aPTT może być pomocny w określeniu nadmiernej aktywności przeciwzakrzepowej. Jednakże test aPTT charakteryzuje się ograniczoną wrażliwością i nie jest odpowiedni do dokładnego określenia ilościowego działania przeciwzakrzepowego, szczególnie w przypadku wysokich stężeń osoczowych dabigatranu. Wysokie wyniki testu aPTT należy interpretować ostrożnie.

W razie potrzeby należy wykonać dokładniejsze testy ilościowe, takie jak pomiar czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (diluted Thrombin Time, dTT) (patrz punkt 5.1).

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).

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

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 2 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
\geq 80	~ 13	2 dni przed	24 godziny przed
\geq 50 - < 80	~ 15	2-3 dni przed	1-2 dni przed
\geq 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 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 częściej 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 dabigastranu 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 dabigastranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigastranu 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 pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

Następujące leki nie były badane i mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z produktu Pradaxa: niefrakcjonowane heparyny, heparyny niskociężsteczkowe (ang. LMWH) oraz pochodne heparyny (fondaparinyks, dezyrudyna), leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, dekstran, sulfipirazon, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (patrz punkt 4.4).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Klopidogrel: w badaniu I fazy z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigastranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużenia czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości AUC, ss oraz $C_{max,ss}$ i krzepliwości oddziaływania dabigastranu 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, ss oraz $C_{max,ss}$ dabigastranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy: wpływ skojarzonego podawania eteksylanu dabigastranu 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 dabigastranu 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). Z danych uzyskanych z badania RE-LY III fazy (patrz punkt 5.1) wynika że kwas acetylosalicylowy lub klopidogrel podawane z eteksylanem dabigastranu w dawkach 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę mogą podwyższać ryzyko krwawień (patrz punkt 4.4). Wyższy odsetek epizodów krwawienia spowodowany skojarzonym podawaniem kwasu acetylosalicylowego lub klopidogrelu obserwowano również w przypadku warfaryny.

NLPZ: w trakcie jednoczesnego krótkotrwałego podawania NLPZ w znieczuleniu okołoperacyjnym z eteksylanem dabigastranu 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 dabigastranu, 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 niskociężsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigastranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórną 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigastran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigastranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigastranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko eteksylanem dabigastranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigastranem nie były znacząco różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną. Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigastranu i dabigastranu

Eteksylan dabigastranu i dabigastran 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 związanym z tym mechanizmem interakcji dabigastranu z innymi lekami.

Intrakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol oraz klarytromycyna) 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).

Stosowanie układowe ketokonazolu, cyklosporyny, itrakonazolu i takrolimusu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność w przypadku innych silnych inhibitorów

P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Ketokonazol: ketokonazol zwiększał całkowitą wartość $AUC_{0-\infty}$ oraz C_{max} odpowiednio o 138% i 135% po podaniu jednorazowej dawki 400 mg oraz odpowiednio o 153% i 149% po 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).

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_{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 godzinie 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.

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. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedaronem, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

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 leki 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 dabigafran.

pH żołądka

Pantoprazol: w trakcie jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenia pola pod krzywą zależności stężenia dabigafranu 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 dabigafranu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Pradaxa u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zapobiegać zajściu w ciążę w trakcie leczenia eteksylanem dabigafranu. Produktu Pradaxa nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigafranu 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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków randomizowano ogółem 12091 pacjentów. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigafranu 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 długoterminowe 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.

Działania niepożądane

W Tabeli 3 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 ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nie znane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

	Prewencja udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	
Klasyfikacja układów i narządów / preferowane określenia	Eteksylan dabigafranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigafranu 150 mg dwa razy na dobę
Liczba leczonych pacjentów	5983	6059
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Obniżone stężenie hemoglobiny	Niezbyt często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Obniżenie hematokrytu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Nie znane	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego		

	Prewencja udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	
Klasyfikacja układów i narządów / preferowane określenia	Etaksyslan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etaksyslan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Krwawienie z odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawienie z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Owrzodzenie żołądka i dwunastnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Problemy z przelykaniem	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby / nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko	Rzadko
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnych		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok z dróg moczowo-płciowych	Niezbyt często	Często
Krwiomocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Urazy i zatrucia		
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko

Krwawienie

W Tabeli 4 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.

	Etaksyslan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etaksyslan 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: wewnątrzczaszkowe, 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 środków 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 leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania leku 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.

Zawal 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).

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 wydala się przede wszystkim przez nerkę, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza. Ze względu na niskie wiązanie z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Etaksylan 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.

Badania na zwierzętach prowadzone *in vivo* i *ex vivo* wykazały skuteczność i aktywność przeciwzakrzepową dabigatranu po podaniu dożylnym i eteksylanem 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.

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).

W przypadku zastosowania dTT, stężenia dabigatranu powyżej 200 ng/ml, mierzone pod koniec przedziału dawkowania po dawkowaniu 150 mg dwa razy na dobę (10-16 godzin po podaniu poprzedniej dawki) były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RE-LY (Randomizowana Ocena Długotrwałego Leczenia Przeciwzakrzepowego), wieloośrodkowego, 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 5-7 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej.

Tabela 5: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

	Etaksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etaksylan 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 6: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Etaksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etaksylan 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	0,38	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	0,16	
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 7: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Etaksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Etaksylan 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 8-9 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 8: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Etksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Etksylan 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. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS₂.

Tabela 9: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

Punkt końcowy	Etksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Etksylan 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)

Populacja dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych w dopuszczonym wskazaniu.

Pochodzenie etniczne

Nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic pomiędzy pacjentami rasy białej, rasy czarnej, pochodzenia latynoamerykańskiego, Japończyków lub Chińczyków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym etksylanu dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku etksylanu 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 osoczkowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie etksylanu 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.

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną etksylanu 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 (HMP). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej etksylanu 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 dabigafran wiąże się z ludzkimi białkami osocza w małym stopniu (34 - 35%), niezależnie od stężenia. Objętość dystrybucji dabigafranu wynosząca od 60 do 70 l przekraczała objętość całkowitej ilości wody zawartej w organizmie, co wskazuje na umiarkowaną dystrybucję tkankową dabigafranu.

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigafranu w osoczu zmniejszały się dwuwrotnie, 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 10.

Metabolizm i wydalanie

Badano metabolizm i wydalanie dabigafranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej dabigafranu znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigafran 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.

Dabigafran 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 dabigafranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości. Dabigafran 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 dabigafranu 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 dabigafranu 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 10: Okres półtrwania całkowitego dabigafranu 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)

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 dabigafranu 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 dabigafranu 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 dabigafranu na organizm w porównaniu do 12 pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Masa ciała

Minimalne stężenia dabigafranu 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.

Płęć

U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenia 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 dabigafranu.

Interakcje farmakokinetyczne

Protek eteksylan dabigafranu, a nie dabigafran, jest substratem transportera błonowego

P-glikoproteiny. W związku z tym badano jednoczesne stosowanie inhibitorów białka transportowego p-glikoproteiny (amiodaron, werapamil, klarytromycyna, chinidyna i 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

poniędzy 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 dabigafranu.

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). 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 tumorigenny dabigafranu 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

Bliстер i butelka: 2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bliстер

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

Pudełka zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułką twardą (180 kapsułek twardych) w perforowanych aluminiowych pojedynczych blistrach.

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA)

<http://www.ema.europa.eu/>.

11. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Lek wydawany z przepisu lekarza.

12. CENA DETALICZNA URZĘDOWA:

Pradaxa 75 mg x 10 kaps.: 89,46 zł, Pradaxa 110 mg x 10 kaps.: 89,46 zł, Pradaxa 75 mg x 30 kaps.: 253,98 zł,

Pradaxa 110 mg x 30 kaps.: 253,98 zł.

13. MAKSYMALNA KWOTA DOPLĄTY PONOSZONEJ PRZEZ PACJENTA PRZY ZAKUPIE PRODUKTU LECZNICZEGO Z REFUNDACJĄ:

Pradaxa 75 mg x 10 kaps.: 38,19 zł, Pradaxa 110 mg x 10 kaps.: 38,19 zł, Pradaxa 75 mg x 30 kaps.: 93,78 zł, Pradaxa

110 mg x 30 kaps.: 93,78 zł.