

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg, kapsułki, twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek  $\geq 75$  lat; niewydolność serca  $\geq$  II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

#### **Prewencja pierwotna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po zabiegach ortopedycznych**

Informacje na temat zalecanych dawek produktu leczniczego Pradaxa i czasu trwania leczenia w prewencji pierwotnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po zabiegach ortopedycznych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania i czas trwania leczenia w prewencji pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych**

	<b>Rozpoczęcie leczenia w dniu zabiegu chirurgicznego w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego</b>	<b>Rozpoczęcie leczenia dawką podtrzymującą w pierwszym dniu po zabiegu chirurgicznym</b>	<b>Czas trwania leczenia dawką podtrzymującą</b>
Pacjenci po przebytej planowej alopłastyce stawu kolanowego	jedna kapsułka produktu leczniczego Pradaxa o mocy 110 mg	220 mg produktu leczniczego Pradaxa raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 110 mg	10 dni
Pacjenci po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego			28-35 dni
<b><u>Zalecane zmniejszenie dawki</u></b>			
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min)	jedna kapsułka produktu leczniczego Pradaxa o mocy 75 mg	150 mg produktu leczniczego Pradaxa raz na dobę w postaci 2 kapsułek o mocy 75 mg	10 dni (alopłastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (alopłastyka stawu biodrowego)
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil*, amiodaron, chinidynę			
Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi			

\* Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie leczeni werapamilem, patrz „Szczególne grupy pacjentów”

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

#### Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

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

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) jest metoda Cockcroft-Gault.

#### Pominięcie dawki

Zaleca się kontynuację stosowania pozostałych dawek dobowych produktu leczniczego Pradaxa o tej samej porze następnego dnia.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Przerwanie stosowania produktu leczniczego Pradaxa

Nie należy przerywać leczenia produktem leczniczym Pradaxa bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

### 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:  
Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Pradaxa 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).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

*Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem*

Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w sposób wskazany w tabeli 1 (patrz również 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 werapamilem należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku > 75 lat zaleca się zmniejszenie dawki (patrz tabela 1 powyżej oraz punkty 4.4 i 5.1).

#### *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*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

## *Dzieci i młodzież*

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

**Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynników ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków).**  
**Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)**

Zalecane dawki produktu leczniczego Pradaxa we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP**

	<b>Zalecenia dotyczące dawkowania</b>
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynników ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)	300 mg produktu leczniczego Pradaxa w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg produktu leczniczego Pradaxa w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
<b><u>Zalecane zmniejszenie dawki</u></b>	
Pacjenci w wieku $\geq 80$ lat	dobowa dawka produktu Pradaxa 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	
<b><u>Zmniejszenie dawki do rozważenia</u></b>	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień.
Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

W prewencji ZŻG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji produktu leczniczego Pradaxa, 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 lub w ZZG/ZP.

#### Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

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

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

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

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) jest metoda Cockcroft-Gault.

#### Czas stosowania

Czas stosowania produktu leczniczego Pradaxa we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 3: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP**

Wskazanie	Czas stosowania
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZZG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4).  Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

#### Pominięcie dawki

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Przerwanie stosowania produktu leczniczego Pradaxa

Nie należy przerywać leczenia produktem leczniczym Pradaxa bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt 4.8).

### Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa:

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Pradaxa 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 (ang. UFH – Unfractionated Heparin) (patrz punkt 4.5).

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

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

- CrCL  $\geq$  50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Pradaxa,
- CrCL  $\geq$  30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Pradaxa.

Pradaxa może mieć wpływ na wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem Pradaxa na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa:

Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie produktu leczniczego Pradaxa należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie < 2,0.

### Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu leczniczego Pradaxa podczas kardiowersji.

### Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Brak dostępnych danych dla leczenia produktem Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę.

### Przezkórna interwencja wieńcowa z implantacją stentów (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Po osiągnięciu hemostazy produkt leczniczy Pradaxa można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwpłytkowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po przezkórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów (patrz punkt 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 2 powyżej.

### *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 (patrz tabela 2 powyżej). 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 zmniejszona dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć zmniejszenie dawki ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 2 powyżej oraz 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 ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem*

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

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów przyjmujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 2 powyżej oraz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

### *Masa ciała*

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*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

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

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pradaxa we wskazaniu ZZG/ZP u dzieci w okresie od narodzin do wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane opisano w punkcie 4.8 i 5.1, lecz podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

## Sposób podawania

Produkt Pradaxa jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez. Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka.

Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ( $CrCL < 30$  mL/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz punkt 4.2), kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętnicznych lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.5)
- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir (patrz punkt 4.5).
- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego (patrz punkt 5.1).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ryzyko krwawień

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

W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (Praxbind, idarucyzumab) (patrz punkt 4.9).

W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Pradaxa wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz



również tabela 4) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego.

### Czynniki ryzyka

W Tabeli 4 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

**Tabela 4: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.**

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek $\geq$ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<p><u>Główne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 mL/min CrCL)</li> <li>• Silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.3 i 4.5)</li> <li>• Jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt 4.5)</li> </ul> <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niska masa ciała (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Interakcje farmakodynamiczne (patrz punkt 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak klopidogrel</li> <li>• NLPZ</li> <li>• SSRI lub SNRI</li> <li>• Inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na hemostazę</li> </ul>
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości</li> <li>• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi</li> <li>• Niedawna biopsja lub duży uraz</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia</li> <li>• Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy</li> </ul>

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

### Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwawienia

Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia, patrz również punkt 4.9.

### *Ocena stosunku korzyści do ryzyka*

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

### *Ścisłe monitorowanie kliniczne*

Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 4 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie z werapamillem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ (patrz punkt 4.5).

### *Przerwanie leczenia produktem leczniczym Pradaxa*

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

W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, źródło krwawienia musi zostać określone i można rozważyć zastosowanie swoistego czynnika odwracającego Praxbind (idarucyzumab) (patrz punkt 4.9 „Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia”).

### *Zmniejszenie dawki*

Należy rozważyć lub zaleca się zmniejszenie dawki w sposób opisany w punkcie 4.2.

### *Stosowanie inhibitorów pompy protonowej*

Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego.

### *Parametry krzepnięcia krwi w badaniach laboratoryjnych*

Mimo że stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka.

Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time (ECT) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time). Jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami (patrz punkt 5.1). U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR.

Tabela 5 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.1)

**Tabela 5: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.**

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie	
	Prewencja pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków i ZZG/ZP
dTT [ng/mL]	>67	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	Brak danych	>3
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>1,3	>2
INR	Nie należy wykonywać	Nie należy wykonywać

#### Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu

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

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

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

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu Pradaxa podczas kardiowersji. Brak dostępnych danych dla leczenia produktem Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt 4.2).

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

#### Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu leczniczego Pradaxa. W przypadku gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu Pradaxa (Praxbind, idarucyzumab).

Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Pradaxa może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind (idarucyzumab), pod warunkiem że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto hemostazę.

### Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu leczniczego Pradaxa. 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.

### Planowe zabiegi chirurgiczne

W miarę możliwości stosowanie produktu Pradaxa należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Pradaxa na 2–4 dni przed zabiegiem chirurgicznym.

W Tabeli 6 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

**Tabela 6: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.**

Czynność nerek (CrCL w mL/min)	Szacowany okres półtrwania (godziny)	Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pradaxa 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)

### Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

Ryzyko krwinków 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 produktu leczniczego Pradaxa. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwinków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych.

### Faza pooperacyjna

Leczenie produktem leczniczym Pradaxa należy wznowić/rozpocząć po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę.

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).

### 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 produktu leczniczego Pradaxa 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.

### Zaburzenie czynności wątroby

Z udziału w głównych badaniach wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

### Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania (patrz punkty 4.5 i 5.2).

### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak eteksylan dabigatranu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczeniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko  $\beta_2$  glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

### Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction – MI)

W badaniu III fazy RE-LY (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków, 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  $\geq 65$  lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $< 40\%$  oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

W trzech badaniach klinicznych fazy III dotyczących ZZG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy przyjmowali eteksylan dabigatranu niż u chorych przyjmujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ( $p=0,022$ ).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano eteksylan dabigatranu do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu i placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2%.

## Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (ZZG/ZP)

Skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z ZZG/ZP i czynną chorobą nowotworową nie zostało ustalone.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (patrz tabela 7) 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). W przypadku jednoczesnego stosowania niektórych inhibitorów P-glikoproteiny może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 5.1).

**Tabela 7: Interakcje za pośrednictwem białek transportowych**

<i>Inhibitory P-glikoproteiny</i>	
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zwiększał całkowite wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu odpowiednio o 2,38 razy i 2,35 razy, po podaniu doustnej jednorazowej dawki 400 mg, oraz odpowiednio o 2,53 razy i 2,49 razy, po doustnym podaniu wielokrotnym 400 mg ketokonazolu raz na dobę.
Dronedaron	Jednoczesne podawanie eteksylanu dabigatranu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i $C_{max}$ dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporyna	Na podstawie wyników badań <i>in vitro</i> można spodziewać się podobnego efektu jak w przypadku stosowania ketokonazolu.
Glekaprewir i pibrentaswir	Wykazano, że jednoczesne stosowanie eteksylanu dabigatranu w skojarzeniu z inhibitorami P-gp glekaprewirem i pibrentaswirem w ustalonej dawce zwiększa ekspozycję na dabigatran i może zwiększać ryzyko krwawienia.
<i>Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane.</i>	
Takrolimus	W badaniach <i>in vitro</i> stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania eteksylanu dabigatranu z takrolimusem. Jednakże, nieliczne dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp.
<i>Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.4).</i>	
Werapamil	W trakcie jednoczesnego podawania eteksylanu dabigatranu (150 mg) z doustnym werapamilem $C_{max}$ i AUC dabigatranu uległy zwiększeniu, lecz zakres tych zmian różni się w zależności od momentu podawania werapamilu i jego postaci farmaceutycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

	<p>Największy wzrost ekspozycji na dabigatran obserwowano po pierwszej dawce werapamilu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu podanej godzinę przed podaniem eteksylanu dabigatranu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 2,8 razy i AUC o około 2,5 razy). Wynik ten ulegał stopniowemu zmniejszaniu po podawaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,9 razy i AUC o około 1,7 razy) i po podawaniu dawek wielokrotnych werapamilu (zwiększenie <math>C_{max}</math> o około 1,6 razy i AUC około 1,5 razy).</p> <p>Nie stwierdzono żadnych istotnych interakcji podczas podawania werapamilu 2 godziny po eteksylanie dabigatranu (wzrost <math>C_{max}</math> o około 1,1 razy i AUC o około 1,2 razy). Tłumaczy się to pełnym wchłonięciem dabigatranu po 2 godzinach.</p>
Amiodaron	<p>W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego 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 <math>C_{max}</math> dabigatranu odpowiednio o około 1,6 razy i 1,5 razy. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, możliwość wystąpienia interakcji istnieje przez kilka tygodni po odstawieniu amiodaronu (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Chinidyna	<p>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. <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dabigatranu były zwiększone średnio, odpowiednio, o około 1,53 razy i 1,56 razy w przypadku jednoczesnego podawania chinidyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Klarytromycyna	<p>W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono około 1,19-krotny wzrost AUC i około 1,15-krotny wzrost <math>C_{max}</math>.</p>
Tikagrelor	<p>Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg eteksylanu dabigatranu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i <math>C_{max}</math> dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy. Po jednoczesnym wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg 2x/dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami <math>C_{max}</math> i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy.</p> <p>Jednoczesne podawanie dawki wysycającej 180 mg tikagreloru i 110 mg eteksylanu dabigatranu (w stanie stacjonarnym) zwiększało wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> o 1,49 razy i 1,65 razy odpowiednio w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii. Kiedy dawka wysycająca 180 mg tikagreloru była podana 2 godziny po dawce 110 mg eteksylanu dabigatranu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu został obniżony do 1,27 razy i 1,23 razy odpowiednio w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikagrelorem w dawce nasycającej.</p> <p>Jednoczesne podawanie 90 mg tikagreloru dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg eteksylanu dabigatranu zwiększało wartość <math>AUC_{\tau,ss}</math> i <math>C_{max,ss}</math> dla dabigatranu odpowiednio o 1,26 razy i 1,29 razy w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii.</p>
Pozakonazol	<p>Pozakonazol również wykazuje działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Pradaxa z pozakonazolem.</p>

<u>Leki zwiększające aktywność P-glikoproteiny</u>	
<i>Należy unikać jednoczesnego stosowania.</i>	
np. ryfampicyna lub ziele dziurawca ( <i>Hypericum perforatum</i> ), karbamazepina lub fenytoina	Jednoczesne podawanie tych leków może zmniejszać stężenia dabigatranu.  Wcześniej podanie induktora ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 7 dni zmniejszyło całkowite największe stężenie dabigatranu i całkowitą ekspozycję, odpowiednio, o 65,5% i 67%. Efekt indukcyjny został zmniejszony, co przełożyło się na ekspozycję bliską wartościom referencyjnym 7. dnia po zakończeniu leczenia ryfampicyną. Po kolejnych 7 dniach nie zaobserwowano kolejnego zwiększenia biodostępności.
<u>Inhibitory proteazy, takie jak rytonawir</u>	
<i>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania.</i>	
np. rytonawir i 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.
<u>Substrat P-glikoproteiny</u>	
Digoksyna	Gdy produkt leczniczy Pradaxa podawano jednocześnie z digoksyną w badaniu z udziałem 24 zdrowych uczestników, nie obserwowano zmian ekspozycji na digoksynę ani istotnych klinicznie zmian ekspozycji na dabigatran.

#### Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek

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

Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych z eteksylanem dabigatranu lub warfaryną powoduje wzrost poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3). Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne podawanie leków hamujących agregację płytek, ASA lub kłopidogrelu z eteksylanem dabigatranu i warfaryną średnio podwajało ryzyko poważnych krwawień (patrz punkt 4.4).

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



**Tabela 8: Interakcje z produktami leczniczymi przeciwzakrzepowymi i produktami leczniczymi hamującymi agregację płytek**

NLPZ	W trakcie jednoczesnego podawania NLPZ w krótkotrwałym leczeniu bólu z eteksylanem dabigatranu nie obserwowano zwiększonego ryzyka krwawienia. Podczas stosowania przewlekłego w badaniu RE-LY leki z grupy NLPZ zwiększały ryzyko krwawienia o około 50% zarówno w przypadku eteksylanu dabigatranu, jak i warfaryny.
Klopidogrel	U zdrowych ochotników płci męskiej skojarzone podawanie eteksylanu dabigatranu i klopidogrelu nie powodowało dalszego wydłużania czasu krzepnięcia krwi metodą kapilarową w porównaniu do monoterapii klopidogrelem. Ponadto, wartości $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dla dabigatranu i pomiary krzepliwości jako oddziaływania dabigatranu lub hamowania agregacji płytek jako oddziaływania klopidogrelu pozostawały zasadniczo niezmienione porównując leczenie skojarzone do odpowiadających mu monoterapii. Po użyciu dawki nasycającej 300 mg lub 600 mg klopidogrelu, $AUC_{\tau,ss}$ oraz $C_{max,ss}$ dabigatranu wzrastały o około 30-40% (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	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).
Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH)	Nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórnie 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do aktywności po leczeniu tylko eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwzakrzepowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różne w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

Inne interakcje

**Tabela 9: Inne interakcje**

<u>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI i SNRI spowodowały wzrost ryzyka krwawień w badaniu RE-LY we wszystkich leczonych grupach.
<u>Substancje wpływające na pH żołądka</u>	
Pantoprazol	W trakcie jednoczesnego podawania produktu leczniczego Pradaxa z pantoprazolem stwierdzono zmniejszenie AUC dabigatranu o około 30%. Pantoprazol i inne inhibitory pompy protonowej podawano jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wpływu tego skojarzenia na skuteczność leczenia produktem Pradaxa.
Ranitydyna	Stosowanie ranitydyny jednocześnie z produktem leczniczym Pradaxa nie wywierało istotnego klinicznie wpływu na stopień wchłaniania dabigatranu.

## Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

#### Ciąża

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

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

#### Karmienie piersią

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

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Pradaxa.

#### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Pradaxa oceniono w dziesięciu badaniach fazy III obejmujących 23 393 pacjentów poddanych ekspozycji na produkt Pradaxa (patrz tabela 10).

**Tabela 10: Liczba badanych pacjentów, maksymalna dawka dobowa w badaniach fazy III**

Wskazanie	Liczba pacjentów leczonych produktem Pradaxa	Maksymalna dawka dobowa
Prewencja pierwotna żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych	6684	220 mg
Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	6059 5983	300 mg 220 mg
leczenie ZZG/ZP (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
prewencja ZZG/ZP (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

Ogółem działania niepożądane występowały u 9% pacjentów leczonych po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego (leczenie krótkotrwałe przez okres do 42 dni), 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP.

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 14% pacjentów w krótkotrwałym leczeniu po planowym zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, u 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwałe leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej, oraz u 14,4% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP. W badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZZG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZZG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.

Chociaż nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu trzech 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 zostało zamieszczone poniżej w tabelach 12-16.

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

#### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 11 przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach prewencji żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu ZZG/ZP i programie prewencji ZZG/ZP 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).

**Tabela 11: Działania niepożądane**

	Częstość		
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Pierwotna profilaktyka VTE po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ZZG/ZP i prewencja ZZG//ZP
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Niedokrwistość	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	-	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Krwawienie z nosa	Niezbyt często	Często	Często
Krwioplucie	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Krwotok do przewodu pokarmowego	Niezbyt często	Często	Często
Ból brzucha	Rzadko	Często	Niezbyt często
Biegunka	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Rzadko	Często	Często
Nudności	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Rzadko	Niezbyt często	Rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Nieprawidłowa czynność	Często	Niezbyt często	Niezbyt często

wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby			
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Krwotok do skóry	Niezbyt często	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Krwiak wewnątrzstawowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Niezbyt często	Często	Często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwisty wyciek	Rzadko	-	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			
Krwotok urazowy	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Krwiak po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Krwotok po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Niedokrwistość pooperacyjna	Rzadko	-	-
Wyciek po zabiegu	Niezbyt często	-	-
Wydzielina z rany	Niezbyt często	-	-
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>			
Drenaż rany	Rzadko	-	-
Drenaż po zabiegu	Rzadko	-	-

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Reakcje w postaci krwawień

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie produktu leczniczego Pradaxa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia produktem Pradaxa w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub

silne inhibitory P-gp (patrz punkt 4.4 „Ryzyko krwawień”). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, błądliwość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs.

Dla produktu Pradaxa zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab (patrz punkt 4.9).

#### *Prewencja pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych*

W Tabeli 12 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

**Tabela 12: Liczba pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia**

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

#### *Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka*

W Tabeli 13 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

**Tabela 13: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków**

	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Duże krwawienie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Krwawienie ze skutkiem śmiertelnym	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Małe krwawienie	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Każde krwawienie	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znacznie niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [ $p < 0,05$ ]. Obie dawki

produktu leczniczego Pradaxa powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg produktu leczniczego Pradaxa dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [p = 0,0027]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg produktu leczniczego Pradaxa dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [p=0,0005]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Pradaxa.

*Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (leczenie ZŻG/ZP)*

Tabela 14 przedstawia przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). W obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiegokolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

**Tabela 14: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci objęci analizą bezpieczeństwa	2456	2462	
Duże krwawienia	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36; 0,99)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,74)
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36; 1,93)
Krwawienie zagrażające życiu	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19; 2,36)
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakiegokolwiek krwawienia	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90; 1,82)

Przypadki krwawień dla obu leków liczone od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Pradaxa lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię

doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Tabela 15 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe od na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

**Tabela 15: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna	Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	1430	1426	
Duże krwawienia	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25; 1,16)
Krwawienie śródczaszkowe	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Niemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrożające życiu	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Niemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakiegokolwiek krwawienia	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87; 2,20)

\*HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z kohort/terapii

Tabela 16 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi produkt leczniczy Pradaxa.



**Tabela 16: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)
Pacjenci poddani leczeniu	684	659	
Duże krwawienia	2 (0,3%)	0	Nieemożliwe do obliczenia*
Krwawienie śródczaszkowe	0	0	Nieemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienie w obrębie układu pokarmowego	2 (0,3%)	0	Nieemożliwe do obliczenia*
Krwawienie zagrożające życiu	0	0	Nieemożliwe do obliczenia*
Duże krwawienia/klinicznie istotne krwawienia	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakiegokolwiek krwawienia	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakiegokolwiek krwawienia w obrębie układu pokarmowego	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

\* HR niemożliwe do oszacowania ze względu na brak przypadków stwierdzonych w którejkolwiek z terapii

#### Dzieci i młodzież (ZŻG/ZP)

W badaniu klinicznym 1160.88, 9 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat z rozpoznaniem pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej otrzymywało początkową dawkę doustną eteksyłanu dabigatranu wynoszącą 1,71 ( $\pm$  10 %) mg/kg mc. W oparciu o stężenie dabigatranu oznaczone na podstawie badania czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu i ocenę kliniczną, dawkę eteksyłanu dabigatranu dostosowywano do dawki docelowej 2,14 ( $\pm$  10%) mg/kg mc. Podczas leczenia u 2 (22,1 %) pacjentów wystąpiły łagodne związane z leczeniem działania niepożądane (refluks żołądkowo-przełykowy/ból brzucha; dolegliwości żołądkowe), natomiast u 1 (11,1 %) pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane niezwiązane z leczeniem (nawrót ŻChZZ w obrębie kończyny dolnej) po zakończeniu terapii w okresie > 3 dni po zaprzestaniu przyjmowania eteksyłanu dabigatranu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Większe niż zalecane dawki produktu leczniczego Pradaxa 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. Ponieważ dabigatran wydalana się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

#### Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia

W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia produktem Pradaxa i zbadanie źródła krwawienia. W zależności od sytuacji klinicznej należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

W sytuacjach wymagających szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego produktu Pradaxa dostępny jest swoisty czynnik odwracający (Praxbind, idarucyzumab), antagonizujący działanie farmakodynamiczne produktu Pradaxa (patrz punkt 4.4).

Można uwzględnić zastosowanie koncentratów czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, wykazano ich ograniczoną przydatność w warunkach klinicznych, jak również możliwość ryzyka nawrotu zakrzepicy. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych koncentratów czynników krzepnięcia mogą nie dawać wiarygodnych wyników, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

#### Mechanizm działania

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

## Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

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

Jeśli w skalibrowanym teście ilościowym dTT stężenie dabigatranu w osoczu znajduje się na granicy kwantyfikacji lub poniżej, należy rozważyć oznaczenie innych testów krzepnięcia, takich jak TT, ECT czy APTT.

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

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

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m. in. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 5) mierzonego w stężeniu minimalnym.

### Prewencja pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych

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

W badaniu, do którego włączono wyłącznie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) leczonych eteksylanem dabigatranu w dawce 150 mg raz na dobę, średnia geometryczna najniższego stężenia dabigatranu mierzonego na końcu przedziału dawkowania wynosiła przeciętnie 47,5 ng/mL, w zakresie od 29,6 ng/mL do 72,2 ng/mL (25-75 percentyl).

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

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

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

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)

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

U pacjentów z NVAF, którym w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej podawano 150 mg eteksyłanu dabigatranu dwa razy na dobę,

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

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

U pacjentów z ZŻG i ZP przyjmujących eteksyłan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu mierzonego w okresie 10–16 godzin po podaniu dawki na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu wieczornej dawki 150 mg dabigatranu) wynosiła 59,7 ng/ml (zakres 38,6–94,5 ng/ml; 25–75 percentyl). W leczeniu ZŻG i ZP eteksyłanem dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę

- 90 percentyl stężeń dabigatranu w osoczu mierzonych na poziomie minimalnym (10–16 godzin po podaniu dawki) wynosił około 146 ng/ml,
- czas ekarynowy (ECT) przy stężeniu minimalnym (10–16 godzin po podaniu dawki), zwiększony około 2,3-krotnie względem wartości wyjściowej, odnosi się do zaobserwowanego 90 percentyla wzrostu ECT wynoszącego 74 sekundy,
- 90 percentyl APTT przy stężeniu minimalnym (10–16 godzin po podaniu dawki) wynosił 62 sekundy, tj. 1,8-krotnie więcej w porównaniu do wartości wyjściowej.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u pacjentów przyjmujących 150 mg eteksyłanu dabigatranu w ramach prewencji nawrotów ZŻG i ZP.

Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

*Pochodzenie etniczne*

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

Badania kliniczne dotyczące zapobiegania Żylnej Chorobie Zakrzepowo-Zatorowej (ZChZZ) 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 (wszczepienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczepienie 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 żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 17). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 17).

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

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 17.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 18.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 19.

**Tabela 17: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.**

Badanie	Pradaxa 220 mg raz na dobę	Pradaxa 150 mg raz na dobę	Enoksaparyna 40 mg
<b>RE-NOVATE (biodro)</b>			
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	
<b>RE-MODEL (kolano)</b>			
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 18: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL**

Badanie	Pradaxa 220 mg raz na dobę	Pradaxa 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 19: Incydenty większych krwawień w zależności rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.**

Badanie	Pradaxa 220 mg raz na dobę	Pradaxa 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 NVAF i z jednym lub więcej czynnikami ryzyka*

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

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> 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 20-22 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej:

**Tabela 20: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.**

	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar i (lub) zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Wartość p przewagi	p = 0,2721	p = 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

**Tabela 21: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.**

	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3553	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)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Wartość p	0,3138	0,0351	
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	0,0001	< 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów



**Tabela 22: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.**

	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę	Pradaxa 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 23-25 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 23: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.**

Punkt końcowy	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Pradaxa 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	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ i < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Jednoczesne stosowanie

leków hamujących agregację płytek ASA lub klopidoogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.

**Tabela 24: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.**

Punkt końcowy	Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ i < 75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (mL/min)		
30 ≤ i < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ i < 80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Stosowanie ASA	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Stosowanie Klopidoogrel	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

*RELY-ABLE (Długoterminowe wielośrodkowe przedłużenie terapii dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy ukończyli badanie RE-LY)*

Przedłużenie badania RE-LY (RELY-ABLE) dostarczyło dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu z udziałem kohorty pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie tej samej dawki eteksylanu dabigatranu, jaką przydzielono im podczas badania RE-LY. Pacjenci kwalifikowali się do badania RELY-ABLE, jeśli nie przzerwali na stałe przyjmowania badanego produktu do momentu odbycia ostatniej wizyty podczas badania RE-LY. Pacjenci przystępujący do badania kontynuowali terapię tą samą dawką eteksylanu dabigatranu podawaną w sposób podwójnie zaślepiony, która zastała losowo przydzielona podczas badania RE-LY, do 43 miesięcy obserwacji po zakończeniu badania RE-LY (średnia okresu obserwacji dla RE-LY + RELY-ABLE wynosiła 4,5 roku). Do badania przystąpiło 5897 pacjentów, reprezentujących 49% pacjentów w założeniu losowo przydzielonych do przyjmowania dawki eteksylanu dabigatranu podczas badania RE-LY oraz 86% pacjentów kwalifikujących się do programu RELY-ABLE.

Podczas dodatkowych 2,5 roku obserwacji w RELY-ABLE, z maksymalną ekspozycją trwającą ponad 6 lat (całkowita ekspozycja w RELY + RELY-ABLE), potwierdzono długoterminowy profil bezpieczeństwa eteksylanu dabigatranu dla dawek 110 mg oraz 150 mg podawanych dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu. Zaobserwowana częstość występowania zdarzeń, takich jak duże krwawienie lub inne krwawienia była spójna z odnotowaną podczas badania RE-LY.

#### *Dane z badań nieinterwencyjnych*

W nieinterwencyjnym badaniu (GLORIA-AF) zebrano prospektywnie (w drugiej fazie badania) dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z nowo rozpoznany NVAf przyjmujących eteksylan dabigatranu w warunkach rzeczywistych. W badaniu wzięło udział 4859 pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu (55% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 43% pacjentów leczonych dawką 110 mg dwa razy na dobę, 2% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę). Pacjentów obserwowano przez 2 lata. Średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> i HAS-BLED wynosiła odpowiednio 1,9 i 1,2. Średni czas obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynosił 18,3 miesiąca. Duże krwawienie wystąpiło w 0,97 przypadków na 100 pacjento-lat. Krwawienie zagrażające życiu zgłaszano w 0,46 przypadków na 100 pacjento-lat,

krwotok wewnątrzczaszkowy w 0,17 przypadków na 100 pacjento-lat oraz krwawienie z przewodu pokarmowego w 0,60 przypadków na 100 pacjento-lat. Udar mózgu wystąpił w 0,65 przypadków na 100 pacjento-lat.

Ponadto w nieinterwencyjnym badaniu [Graham DJ i wsp., Circulation. 2015;131:157-164] u ponad 134 000 pacjentów w podeszłym wieku z NVAF w Stanach Zjednoczonych (okres obserwacji pacjentów przyjmujących leczenie wynoszący ponad 37 500 pacjento-lat) eteksylan dabigatranu (84% pacjentów leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę, 16% pacjentów leczonych dawką 75 mg dwa razy na dobę) wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niedokrwiennego (współczynnik ryzyka 0,80; 95% przedział ufności [ang. CI – confidence interval] 0,67 – 0,96), krwotoku wewnątrzczaszkowego (współczynnik ryzyka 0,34; CI 0,26 – 0,46) i śmiertelności (współczynnik ryzyka 0,86; CI 0,77 – 0,96) oraz zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 1,28; CI 1,14 – 1,44) w porównaniu z warfaryną. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie dużych krwawień (współczynnik ryzyka 0,97; CI 0,88 – 1,07).

Powyższe obserwacje w warunkach rzeczywistych są spójne z ustalonym profilem bezpieczeństwa i skuteczności eteksylanu dabigatranu w badaniu RE-LY w tym wskazaniu.

#### *Pacjenci po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów*

Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte badanie (fazy IIIb) z zaślepieniem punktem końcowym (PROBE) z udziałem 2725 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów (RE-DUAL PCI) w celu oceny terapii skojarzonej dwoma lekami: eteksylanem dabigatranu (110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) i kłopidogrelem lub tikagrelorem (antagonista P2Y12) w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami: warfaryną (dawka dostosowana do wartości INR 2.0 – 3.0), kłopidogrelem lub tikagrelorem i aspiryną. Pacjentów poddano randomizacji i przydzielono do terapii skojarzonej dwoma lekami eteksylanem dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub eteksylanem dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę lub terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną. Pacjentów w podeszłym wieku spoza terytorium Stanów Zjednoczonych (w wieku  $\geq 80$  lat dla wszystkich krajów,  $\geq 70$  lat dla Japonii) przydzielano losowo do grupy otrzymującej terapię skojarzoną dwoma lekami eteksylanem dabigatranu 110 mg lub terapię skojarzoną trzema lekami, w tym warfaryną. Pierwszorzędnym punktem końcowym był punkt końcowy złożony, dotyczący występowania poważnych krwawień zgodnie z definicją ISTH lub pozostałych istotnych klinicznie krwawień.

Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami eteksylanem dabigatranu 110 mg wynosiła 15,4% (151 pacjentów) w porównaniu do 26,9% (264 pacjentów) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,52; 95% CI 0,42; 0,63;  $p < 0,001$  przy analizie non-inferiority] i  $p < 0,001$  przy analizie superiority]) oraz 20,2% (154 pacjentów) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami eteksylanem dabigatranu 150 mg w porównaniu do 25,7% (196 pacjentów) w porównaniu do grupy leczonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,72; 95% CI 0,58; 0,88;  $p < 0,001$  przy analizie non-inferiority i  $p = 0,002$  przy analizie superiority). W ramach analizy opisowej, częstość występowania zdarzeń, związanych z poważnymi krwawieniami wg klasyfikacji TIMI (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction) była mniejsza w obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu niż w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną: 14 zdarzeń (1,4%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu 110 mg w porównaniu do 37 zdarzeń (3,8%) w grupie leczenia skojarzonego trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,37; 95% CI 0,20; 0,68;  $p = 0,002$ ) oraz 16 zdarzeń (2,1%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu 150 mg w porównaniu do 30 zdarzeń (3,9%) w odpowiadającej grupie terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,51; 95% CI 0,28; 0,93;  $p = 0,03$ ). W obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu odsetek krwawienia śródczaszkowego był mniejszy w porównaniu do odpowiadającej grupy terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną: 3 zdarzenia (0,3%) w grupie terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu 110 mg w porównaniu do 10 zdarzeń (1,0%) w grupie leczenia trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,30; 95% CI 0,08; 1,07;  $p = 0,06$ ) i 1 zdarzenie (0,1%) w grupie skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem

dabigatranu 150 mg w porównaniu do 8 zdarzeń (1,0%) w odpowiadającej grupie terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (HR 0,12; 95% CI 0,02; 0,98; p=0,047). Częstość występowania złożonego punktu końcowego wyrażonego jako: zgon, powikłania zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar lub zatorowość układowa) lub nieplanowanej rewaskularyzacji w obu grupach terapii skojarzonej dwoma lekami, w tym eteksylanem dabigatranu była łącznie nie gorsza (ang. non-inferiority) w porównaniu do grupy terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną (odpowiednio 13,7% w porównaniu do 13,4%; HR 1,04; 95% CI: 0,84; 1,29; p=0,0047 dla analizy non-inferiority). Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic dla poszczególnych elementów punktu końcowego między grupami terapii skojarzonej z dwóch leków, w tym eteksylanem dabigatranu i grupą terapii złożonej z trzech leków, w tym warfaryny.

Badanie wykazało, że leczenie skojarzone z dwoma lekami z zastosowaniem eteksylanu dabigatranu i antagonisty P2Y12 istotnie zmniejszało ryzyko krwawień w porównaniu do terapii skojarzonej trzema lekami, w tym warfaryną, będąc jednocześnie interwencją nie mniej skuteczną (non-inferior), biorąc pod uwagę złożony punkt końcowy w postaci powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów.

#### Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) u dorosłych (leczenie ZŻG/ZP)

Skuteczność i bezpieczeństwo było przedmiotem dwóch wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, RE-COVER i RE-COVER II, prowadzonych w równoległych grupach metodą podwójnie ślepej próby i opartych na tych samych założeniach. W badaniach tych porównywano eteksylan dabigatranu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0-3,0) u pacjentów z ostrą postacią ZŻG i (lub) ZP. Głównym celem tych badań było potwierdzenie nie mniejszej skuteczności (tzw. non-inferiority) eteksylanu dabigatranu względem warfaryny w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. nawrotów objawowej ZŻG i (lub) ZP i związanych z nią zgonów w 6 miesięcznym okresie leczenia.

W sumie w badaniach RE-COVER i RE-COVER II randomizacją i leczeniem objęto odpowiednio 5153 i 5107 pacjentów.

Czas trwania terapii stałą dawką dabigatranu wynosił 174 dni; nie prowadzono obserwacji krzepnięcia. U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę, mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0 do 3,0) wynosiła 60,6 %.

Badania wykazały, że leczenie eteksylanem dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę było nie mniej skuteczne (non-inferior) od terapii warfaryną (non-inferiority: RE-COVER i RE-COVER II: 3,6 dla różnicy ryzyka i 2,75 dla współczynnika ryzyka).

**Tabela 25: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i /(lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RE-COVER i RE-COVER II**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	2553	2554
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)	1,09 (0,77; 1,54)	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z jakiegokolwiek przyczyn	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95% przedział ufności	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Objawowa ZŻG	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95% przedział ufności	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Objawowa ZP	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95% przedział ufności	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Zgony związane z ŻChZZ	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95% przedział ufności	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95% przedział ufności	1,49; 2,62	1,52; 2,66

*Prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) u dorosłych (prewencja ZŻG/ZP)*

W dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych, prowadzonych w równoległych grupach badaniach klinicznych wzięli udział pacjenci, których wcześniej poddano terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego warfaryną badania RE-MEDY włączono pacjentów leczonych od 3–12 miesięcy, u których istniała potrzeba dalszej terapii przeciwzakrzepowej. Do kontrolowanego placebo badania RE-SONATE włączono pacjentów leczonych od 6 do 18 miesięcy inhibitorami witaminy K.

Celem badania RE-MEDY było porównanie bezpieczeństwa i skuteczności podawanego doustnie eteksyłanu dabigatranu (150 mg dwa razy na dobę) do warfaryny (docelowe INR 2,0–3,0) w terapii długoterminowej oraz prewencji nawrotów objawowej ZŻG i(lub) ZP. Randomizacji i leczeniu poddano odpowiednio 2866 i 2856 pacjentów. Czas trwania terapii eteksyłanem dabigatranu wynosił od 6 do 36 miesięcy (mediana 534 dni). U pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę mediana czasu w zakresie terapeutycznym (INR 2,0–3,0) wynosiła 64,9 %.

Badanie RE-MEDY wykazało, że terapia eteksyłanem dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę była nie mniej skuteczna (non-inferior) niż leczenie warfaryną (non-inferior 2,85 dla współczynnika ryzyka i 2,8 dla różnicy ryzyka).

**Tabela 26: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-MEDY**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci poddani leczeniu	1430	1426
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Współczynnik ryzyka względem warfaryny (95% przedział ufności)	1,44 (0,78; 2,64)	
Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)	2,85	
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie po 18 miesiącach	22	17
Skumulowane ryzyko po 18 miesiącach (%)	1,7	1,4
Różnica ryzyka względem warfaryny (%)	0,4	
95% przedział ufności		
Nie mniejsza skuteczność (non-inferiority)	2,8	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95% przedział ufności	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Objawowa ZŻG	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Objawowa ZP	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95% przedział ufności	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Zgony związane z ŻChZZ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95% przedział ufności	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95% przedział ufności	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Celem badania RE-SONATE była ocena wyższej skuteczności eteksylanu dabigatranu względem placebo w prewencji nawrotów objawowej ZŻG i(lub) ZP u pacjentów, którzy ukończyli trwającą od 6 do 18 miesięcy terapię VKA. Planowana terapia polegała na podawaniu eteksylanu dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę przez 6 miesięcy bez konieczności prowadzenia obserwacji.

Badanie RE-SONATE wykazało, że eteksylan dabigatranu jest bardziej skuteczny od placebo w prewencji nawrotów objawowej ZŻG i(lub) ZP, w tym niewyjaśnionych zgonów z redukcją ryzyka z 5,6% do 0,4% (92% redukcja ryzyka względnego). W okresie leczenia uzyskano zmniejszenie ryzyka rzędu 92% ( $p < 0,0001$ ). Wszystkie analizy wtórne i analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe wykazały wyższą skuteczność eteksylanu dabigatranu względem placebo.

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia eteksylanem dabigatranu. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów

przyjmujących eteksylan dabigatranu wynosił 6,9% względem 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), p=0,0082).

**Tabela 27: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-SONATE**

	Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę	Placebo
Pacjenci poddani leczeniu	681	662
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgon w wyniku ŻChZZ	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Współczynnik ryzyka względem placebo (95% przedział ufności)	0,08 (0,02; 0,25)	
Wartość p dla nie mniejszej skuteczności (non-inferiority)	< 0,0001	
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności		
Nawrót objawowej ŻChZZ i zgony z jakiegokolwiek przyczyny	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95% przedział ufności	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Objawowa ZŻG	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95% przedział ufności	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Objawowa ZP	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95% przedział ufności	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Zgony związane z ŻChZZ	0 (0)	0 (0)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Zgony niewyjaśnione	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	0 (0)	2 (0,3%)
95% przedział ufności	0,00; 0,54	0,04; 1,09

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

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne eteksylanu dabigatranu podawanego dwa razy na dobę przez 3 kolejne dni (w sumie 6 dawek) pod koniec standardowej terapii lekiem przeciwwzakrzepowym oceniono w otwartym badaniu bezpieczeństwa i tolerancji z udziałem 9 stabilnych pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali początkową doustną dawkę eteksylanu dabigatranu wynoszącą 1,71 ( $\pm$  10%) mg/kg (80% dawki dla osób dorosłych wynoszącej 150 mg/70 kg dostosowanej pod względem masy ciała pacjenta). Na podstawie stężeń dabigatranu i oceny klinicznej dawkę eteksylanu dabigatranu modyfikowano do dawki docelowej wynoszącej 2,14 ( $\pm$  10%) mg/kg (100% dawki dla osób dorosłych dostosowanej pod względem masy ciała pacjenta). W tej małej grupie pacjentów eteksylan dabigatranu w kapsułkach był dobrze tolerowany. Wystąpiły tylko trzy przypadki łagodnych i przemijających zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego zgłoszone przez dwóch pacjentów. Biorąc pod uwagę stosunkowo niską ekspozycję, krzepnięcie po 72 godzinach (przypuszczalne minimalne stężenie dabigatranu w stanie stacjonarnym lub zbliżonym do stanu stacjonarnego) było wydłużone w nieznacznym stopniu; wartości aPTT, ECT i Hemoclot® TT (Anti-FIIa) były zwiększone odpowiednio 1,60-, 1,86- oraz 1,36-krotnie. Stężenie dabigatranu w osoczu obserwowane po 72 godzinach było stosunkowo niskie, tj. między 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml po dawkach wynoszących od 100 mg do 150 mg (znormalizowana względem dawki średnia geometryczna wartość całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu wynosiła 0,493 ng/ml/mg).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

### Wchłanianie

W badaniu oceniającym pooperacyjne wchłanianie eteksylanu dabigatranu po upływie od 1 do 3 godzin od zabiegu chirurgicznego wykazano względnie powolne wchłanianie produktu w porównaniu do ochotników, z jedностajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Produkt osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 6 godzin od



podania w okresie pooperacyjnym ze względu na oddziaływanie takich czynników, jak znieczulenie ogólne, porażenie mięśniówki przewodu pokarmowego i skutki zabiegu chirurgicznego, niezależnie od postaci, w jakiej występuje doustnie podawany produkt leczniczy. W innym badaniu wykazano, że spowolnienie i opóźnienie wchłaniania ma miejsce na ogół wyłącznie w dniu operacji. W późniejszych dniach dabigatran szybko się wchłania, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin po podaniu produktu leczniczego.

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

$C_{max}$  i AUC były proporcjonalne do dawki.

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu dawki pojedynczej i 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej eteksylanu dabigatranu (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

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

### Biotransformacja

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

Dabigatran ulega sprzężaniu, z powstaniem czynnych farmakologicznie acyloglukuronidów. Istnieją cztery izomery pozycyjne: 1-O, 2-O, 3-O i 4-O-acyloglukuronid; każdy z nich odpowiada za mniej niż 10% całkowitego stężenia dabigatranu w osoczu. Ślady innych metabolitów były wykrywalne wyłącznie przy użyciu metod analitycznych o wysokiej czułości.

Dabigatran ulega wydaleniu przede wszystkim w postaci niezmienionej z moczem, z szybkością około 100 mL/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

### Eliminacja

Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin.

Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin.

Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 28.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Niewydolność nerek

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

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

**Tabela 28: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.**

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

Ponadto oceniono ekspozycję na dabigatran (w stężeniu minimalnym i maksymalnym) w prospektywnym, otwartym, randomizowanym badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako klirens kreatyniny [CrCL] 15-30 mL/min), którzy otrzymywali eteksylan dabigatranu w dawce 75 mg dwa razy na dobę.

Wynikiem tego schematu była średnia geometryczna minimalnego stężenia, mierzonego bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki, wynosząca 155 ng/mL (gCV 76,9%) oraz średnia geometryczna maksymalnego stężenia, mierzonego dwie godziny po podaniu ostatniej dawki, wynosząca 202 ng/mL (gCV 70,6%).

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

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

Mediana CrCL w badaniu RE-COVER wynosiła 100,4 ml/min. U 21,7 % pacjentów występowało łagodne zaburzenie czynności nerek (CrCL > 50 – < 80 ml/min), a u 4,5% pacjentów występowało umiarkowane zaburzenie czynności nerek (CrCL od 30 do 50 ml/min). U pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stężenie dabigatranu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki było odpowiednio około 1,8-krotnie i 3,6-krotnie wyższe niż u pacjentów z CrCL > 80 ml/min. Zbliżone wartości CrCL uzyskano w badaniu RE-COVER II.

Mediana CrCL w badaniach RE-MEDY i RE-SONATE wynosiła odpowiednio 99,0 ml/min i 99,7 ml/min. W badaniach RE-MEDY and RE-SONATE 22,9 % i 22,5 % pacjentów miało CrCL > 50 – < 80 ml/min, a 4,1 % i 4,8 % pacjentów miało CrCL od 30 do 50 ml/min.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

### Niewydolność wątroby

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

### Masa ciała

Minimalne stężenia dabigatranu były o około 20% niższe u pacjentów o masie ciała > 100 kg w porównaniu do pacjentów o masie ciała 50 - 100 kg. Większość pacjentów (80,8%) mieściła się w kategorii wagowej  $\geq 50$  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 trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

### Pochodzenie etniczne

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

### Interakcje farmakokinetyczne

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.

Dabigatran, czynna cząstka eteksyłanu dabigatranu (w postaci mezyłanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Kwas winowy  
Guma arabska  
Hypromeloza  
Dimetykon 350  
Talk  
Hydroksypropyloceluloza

#### Otoczka kapsułki

Karagen  
Chlorek potasu  
Tytanu dwutlenek  
Indygokarmin (E 132)  
Hypromeloza

#### Czarny tusz do nadruków

Szelak  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Bliстер i butelka

3 lata

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

### **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**

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

Opakowanie zawierające 6 blistrów (60 x 1) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

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:

- Pojedynczą dawkę należy oderwać od blistra wzdłuż perforowanej linii.
- Aby wyjąć kapsułek, należy odkleić folię zabezpieczającą blister.
- 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.
- Po wyjęciu kapsułki należy natychmiast szczelnie zakręcić butelkę zakrętką.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 Stycznia 2018

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

**16/12/2019**

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