

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu).
Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 2 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego

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

Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego

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

W przypadku obu zabiegów chirurgicznych należy odsunąć w czasie 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.

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa w skojarzeniu z silnymi inhibitorami P- glikoproteiny (P-gp), np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak jest dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Masa ciała

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

Płeć

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

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo

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

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa

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

Populacja dzieci i młodzieży

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

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

Pominięcie dawki

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

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

Ryzyko krwawień

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych należy zachować ostrożność podczas stosowania eteksylanu dabigatranu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. Podczas leczenia dabigatranem krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia.

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

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

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

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwawienia.

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	<u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none">• Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 ml/min CrCL)• Jednoczesne stosowanie inhibitora P-gp <u>Dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none">• Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	<ul style="list-style-type: none">• ASA• NLPZ• Klopidogrel
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	<ul style="list-style-type: none">• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości• Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi• Czynne owrzodzenie dotyczące przewodu pokarmowego• Niedawne krwawienie z przewodu pokarmowego,• Niedawna biopsja lub duży uraz

	<ul style="list-style-type: none"> • Niedawny krwotok wewnątrzczaszkowy • Zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub oka • Bakteryjne zapalenie wsierdzia
--	---

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

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

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

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

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

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

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

Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

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

Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

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

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

Faza przedoperacyjna

W Tabeli 2 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

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

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

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

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

Pacjenci po zabiegach chirurgicznych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

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

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

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

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

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

Barwniki

Kapsułki twarde produktu Pradaxa zawierają barwnik – żółcień pomarańczowa E110, która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek

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

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

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

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

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

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

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

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

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Inhibitory P-glikoproteiny

Eteksylan dabigatranu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-glikoproteiny (takich jak amiodaron, werapamil, chinidyna, ketokonazol i klarytromycyna) może powodować zwiększone stężenie osoczowe dabigatranu. Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brak wyników z badań klinicznych lub badań *in vitro* dla pozakonazolu, który nie jest zalecany w jednoczesnym stosowaniu z produktem Pradaxa. Brak wystarczających danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Pradaxa z dronedaronem, zatem ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Leki zwiększające aktywność P-glikoproteiny

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

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

Pozostałe leki wpływające na P-glikoproteinę

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

Substrat P-glikoproteiny

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

pH żołądka

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

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

Działania niepożądane

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Eteksylan dabigatranu 220 mg
Liczba pacjentów stosujących lek	2737	2682
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Często
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Często	Często
Zmniejszony hematokryt	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na produkt	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyń		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok z przewodu	Często	Często

Klasyfikacja wg układów i narządów / Terminologia preferowana	Eteksylan dabigatranu 150 mg	Eteksylan dabigatranu 220 mg
pokarmowego		
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok z guzków krwawniczych	Niezbyt często	Niezbyt często
Ból brzucha	Często	Często
Biegunka	Często	Często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Często
Wrzód żołądka i jelit	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok podskórny	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		
Wylew krwi do stawu	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwimocz	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika	Rzadko	Rzadko
Krwista wydzielina	Niezbyt często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok pourazowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwiak pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok pozabiegowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Niedokrwistość po operacji	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina pozabiegowa	Niezbyt często	Niezbyt często
Wydzielina z rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Procedury medyczne i chirurgiczne		
Drenaż rany	Niezbyt często	Niezbyt często
Drenaż pozabiegowy	Rzadko	Rzadko

Krwawienie

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

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

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07

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

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

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.

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) (patrz punkt 4.4).

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

Pochodzenie etniczne:

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie. W badaniu RE-MODEL (wszczępienie endoprotezy stawu kolanowego) leczenie prowadzono przez 6 do 10 dni, a w badaniu RE-NOVATE (wszczępienie endoprotezy stawu biodrowego) przez 28 do 35 dni. Leczenie otrzymywało łącznie odpowiednio 2076 pacjentów (kolano) i 3494 pacjentów (biodro).

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

zakrzepowej (w tym zatorowość płucna, proksymalna i dystalna, zakrzepica żył głębokich zarówno objawowa i bezobjawowa wykrywana za pomocą rutynowej flebografii) oraz zgonów związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i był uznawany za bardziej znaczący klinicznie.

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe leku Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 5). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 5).

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

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

W populacji badanej w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE (5539 leczonych pacjentów), u 51% pacjentów występowało nadciśnienie krwi, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na wynik działania 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 5.

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

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

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

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

Tabela 6: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

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

Tabela 7: Incydenty większych krwawień w zależności od rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

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

Populacja dzieci i młodzieży:

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu ulega szybkiej i całkowitej przemianie do dabigatranu, który stanowi czynną postać leku w osoczu. Główną reakcją metaboliczną jest rozszczepienie proleku eteksylanu dabigatranu w drodze hydrolizy katalizowanej przez esterazę do substancji czynnej, dabigatranu. 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 osoczkowego z uzyskaniem C_{max} w ciągu 0,5 do 2,0 godzin po podaniu.

Wchłanianie:

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

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

Dystrybucja:

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

C_{max} i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwymiarowo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z Tabelą 8.

Metabolizm i wydalanie:

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

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

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

Tabela 8: 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)

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

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

Niewydolność wątroby

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

Masa ciała

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Kwas winowy
Guma arabska
Hypromeloza
Dimetykon 350
Talk
Hydroksypropyloceluloza

Otoczka kapsułki

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

Czarny tusz do nadruków

Szelak

Alkohol N-butyłowy

Alkohol izopropylowy

Etanol metylowany

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Woda oczyszczona

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister i butelka: 2 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka zawierające po 1, 3 lub 6 blistrów (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) w perforowanych aluminiowych blistrach jednostkowych.

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

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

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

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

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

18 Marzec 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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