

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułki z 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 alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego:

Zalecana dawka preparatu 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.

Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego:

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

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

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek:

Stosowanie preparatu Pradaxa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania preparatu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 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).

Po alloplastyce stawu kolanowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

Po alloplastyce stawu biodrowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania preparatu 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).

Po alloplastyce stawu kolanowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

Po alloplastyce stawu biodrowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Niewydolność wątroby:

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Oznaczenie stężenia AlAT należy wykonać jako część standardowego badania przedoperacyjnego (patrz punkt 4.4)

Masa ciała:

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania preparatu 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 (patrz punkt 5.2) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

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 umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min).

Dzieci i młodzież:

Brak doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży.

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

Stosowanie leku Pradaxa w skojarzeniu z amiodaronem:

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, dawkę leku Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zmiana leczenia preparatem Pradaxa na leku przeciwzakrzepowego podawany pozajelitowo:

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

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na preparat Pradaxa:

Nie ma dostępnych danych dotyczących powyższej zmiany, w związku z czym nie zaleca się rozpoczynania stosowania preparatu Pradaxa przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Kapsułki leku Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub na czczo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Niewydolność wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone chinidyną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność wątroby:

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa w tej grupie pacjentów. Oznaczenie stężenia AlAT należy wykonać jako część standardowego badania przedoperacyjnego.

Ryzyko krwawień:

Konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta (w celu wykrycia objawów krwawienia lub niedokrwistości) w następujących sytuacjach, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia: choroby związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, takie jak wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi, trombocytopenia lub wady czynnościowe płytek, czynna choroba wrzodowa, niedawno przebyta biopsja lub rozległy uraz, niedawno przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy lub mózgowy, operacja kręgosłupa lub okulistyka, bakteryjne zapalenie wsierdzia.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek występuje zwiększona ekspozycja na dabigatran. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg oraz pacjentów w podeszłym wieku dostępne są ograniczone dane (patrz punkty 4.2 i 5.2). W powyższych przypadkach preparat Pradaxa należy stosować ostrożnie i konieczna jest dokładna obserwacja pacjenta (w celu wykrycia objawów krwawienia lub niedokrwistości) przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.2).

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

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

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.

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

U pacjentów poddawanych dużemu zabiegowi ortopedycznemu nie można wykluczyć wystąpienia krwiaków nadtwardówkowych lub rdzeniowych, które mogą prowadzić do długotrwałego lub trwałego niedowładu, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu i znieczulenia rdzeniowego/ zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich zdarzeń może być zwiększone w przypadku pooperacyjnego stosowania założonego na stałe cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesnego stosowania innych leków wpływających na hemostazę.

W związku z tym, stosowanie preparatu Pradaxa nie jest zalecane u pacjentów poddawanych znieczuleniu z pooperacyjnym założeniem na stałe cewnika nadtwardówkowego.

Podanie pierwszej dawki preparatu Pradaxa powinno nastąpić najwcześniej po dwóch godzinach od usunięcia cewnika. Pacjenci ci wymagają częstej obserwacji w celu wykrycia neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania stawu biodrowego:

Brak danych dotyczących stosowania leku Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania stawu biodrowego. W związku z tym stosowanie leku nie jest zalecane.

Barwniki:

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek:

Nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa jednocześnie z następującymi lekami: niefrakcjonowane heparyny i pochodne heparyny, heparyny niskocząsteczkowe (LMWH), fondaparynuks, desirudyna, leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, kłopidogrel, tiklopidyna, dekstran, sulfipirazon i antagoniści witaminy K. Należy zauważyć, że niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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.

NLPZ: W trakcie jednoczesnego podawania preparatu Pradaxa z diklofenakiem nie wystąpiły zmiany farmakokinetyki obu produktów leczniczych, co wskazuje na brak interakcji pomiędzy eteksylanem dabigatranu a diklofenakiem. Jednak ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji dłuższych niż 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych:

Amiodaron: Amiodaron jest inhibitorem transportera błonowego glikoproteiny P, a eteksylan dabigatranu jest substratem tego transportera. W trakcie jednoczesnego podawania preparatu Pradaxa 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.

U pacjentów otrzymujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, dawkę leku Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Inhibitory glikoproteiny P:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak, werapamil, klarytromycyna i inne. Chinidyna, będąca inhibitorem glikoproteiny P, jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Preparaty zwiększające aktywność glikoproteiny P:

Silne preparaty pobudzające aktywność glikoproteiny P, takie jak rifampicyna lub ziele dziurawca mogą zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na dabigatranu. Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego podawania powyższych produktów leczniczych.

Digoksyna: Gdy preparat 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 w żołądku:

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania preparatu 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 preparatem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na krwawienie lub skuteczność leczenia.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu 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. Preparatu Pradaxa nie wolno stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja:

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

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia preparatem Pradaxa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 preparatem 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%.

W tabeli 1 przedstawiono liczbę (%) pacjentów, u których wystąpiły incydenty krwotoczne w trakcie leczenia, podczas dwóch osiowych badań klinicznych dotyczących zapobiegania ŻChZZ, według wielkości dawek stosowanych leków.

Tabela 1 Incydenty krwotoczne w osiowym badaniu dotyczącym stosowania leku po operacjach stawu biodrowego i stawu kolanowego, ze względu na występowanie dużych krwawień i jakiegokolwiek innych

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Liczba leczonych pacjentów	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienia	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jakiegokolwiek inne krwawienia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

W Tabeli 2 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Liczba pacjentów stosujących lek	2737 (100)	2682 (100)	3108 (100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Często			
Niedokrwistość	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Niezbyt często			

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Małopłytkowość	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Zaburzenia naczyniowe			
	Często		
Krwiak	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Krwiak pourazowy	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Krwotok z rany	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
	Niezbyst często		
Krwotok	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej			
	Niezbyst często		
Krwawienie z nosa	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Często		
Krwotok z przewodu pokarmowego	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Niezbyst często		
Krwotok z odbytnicy	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Krwotok z guzków krwawniczych	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Niezbyst często		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Hiperbilirubinemia	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Zwiększona aktywność transaminaz	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Często		
Krwotok podskórny	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Niezbyst często		
Wylew krwi do stawu	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
	Często		
Krwiomocz	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Niezbyst często		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Krwista wydzielina	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Krwotok w miejscu	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
wprowadzenia cewnika			
Badania diagnostyczne			
	Często		
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Niezbyst często		
Zmniejszony hematokryt	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
	Często		
Wydzielina z rany	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Niedokrwistość po operacji	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Krwiak pozabiegowy	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Krwotok pozabiegowy	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Wydzielina po zabiegu	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Procedury medyczne i chirurgiczne			
	Niezbyst często		
Drenaż pozabiegowy	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Drenaż rany	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Poza przedstawionymi zmianami aktywności AlAT, w badaniach fazy III uzyskano następujące dane z biochemicznych badań laboratoryjnych, podane w tabeli 3.

Tabela 3: Zmiany AlAT stwierdzone w ramach biochemicznych badań laboratoryjnych.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Całkowite odsetki przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej 3 krotnie powyżej górnej granicy normy	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Przedawkowanie

Swoista odtrutka wobec dabigatranu nie istnieje. Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia. 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, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżego mrożonego osocza.

Dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; w badaniach klinicznych nie uzyskano danych uzasadniających przydatność kliniczną tej metody.

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 silnym, 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 siłą działania przeciwzakrzepowego na podstawie badań klinicznych fazy II.

Oczekuje się, że maksymalne stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone 2 do 4 godzin po podawaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu będzie wynosiło około 270 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 80 ng/ml do 460 ng/ml. Oczekuje się, że stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), będzie wynosiło około 40 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 10 ng/ml do 90 ng/ml.

Pochodzenie etniczne:

Ponad 99% danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań u pacjentów rasy białej.

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 preparat Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu od 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

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

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

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe leku Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 4). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 4).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku powyżej 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, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na efekt dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

W badaniu nad endoprotezowaniem kolana (RE-MODEL) pod względem podstawowego punktu końcowego, który obejmował umieralność z powodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym bezobjawowej, oraz umieralność z dowolnej przyczyny, wykazano, że działanie przeciwzakrzepowe obu dawek preparatu Pradaxa jest statystycznie co najmniej równoważne działaniu enoksaparyny.

Również w przypadku badania nad endoprotezowaniem stawu biodrowego (RE-NOVATE) podstawowym punktem końcowym była umieralność z powodu ŻChZZ, w tym bezobjawowej, oraz umieralność z dowolnej przyczyny. W badaniu tym również wykazano, że Pradaxa w obu dawkach dobowych jest statystycznie co najmniej równoważna enoksaparynie w dawce 40 mg na dobę.

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 4.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 5.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 4: 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 5: 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 6: 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 (1,8)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po doustnym podaniu preparatu 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 leku w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Lek 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 odsuwa czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

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 dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił u zdrowych ochotników 12 do 14 godzin, a u pacjentów poddawanych rozległej operacji ortopedycznej wynosił 14 do 17 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki.

Metabolizm i wydalanie:

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

Dabigatran ulega sprzęganiu, 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 kłębkowego.

Szczególne grupy:

Niewydolność nerek:

Całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu preparatu Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 - 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 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).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Badania farmakokinetyczne 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. W populacyjnych badaniach farmakokinetycznych oceniano farmakokinetykę dabigatranu po podawaniu pacjentom (w wieku do 88 lat) wielokrotnych dawek. Obserwowane zmniejszenie całkowitego wpływu dabigatranu na organizm korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny (patrz punkt 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:

W populacyjnych badaniach farmakokinetycznych oceniano farmakokinetykę dabigatranu po podaniu pacjentom z masą ciała od 48 do 120 kg. Masa ciała wywierała niewielki wpływ na klirens osoczowy dabigatranu, co wiązało się z większym całkowitym wpływem leku na organizm u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Płeć:

U pacjentek płci żeńskiej całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy niż u pacjentów płci męskiej, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

Pochodzenie etniczne:

Badano farmakokinetykę dabigatranu z udziałem ochotników rasy białej i Japończyków po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Pochodzenie etniczne nie wpływa na farmakokinetykę dabigatranu w sposób istotny klinicznie. Nie są dostępne dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów rasy czarnej.

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 preparatem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym glikoproteiny P) i diklofenakiem (CYP2C9).

W obecności amiodaronu dochodziło do zwiększenia ogólnego wpływu dabigatranu na organizm u zdrowych uczestników o 60%.

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 leku obserwowane w badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ leku 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 leku zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu leku 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 leku zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad potencjalnymi właściwościami rakotwórczymi dabigatranu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Kwas winowy

Akacja

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
Przemysłowy spirytus metylowy
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 należy zużyć w ciągu 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 blisterów (10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułek twardych) w powlekanych, aluminiowych, perforowanych blisterach. Aluminiowe blistry są powlekane kopolimerami octanu winylu z polichlorkiem winylu i akrylanem.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Podczas wyjmowania kapsułek preparatu 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 leku.

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

- Nakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 110 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu)
Substancje pomocnicze: każda kapsułka twarda zawiera 3 mikrogramy żółcieni pomarańczowej (E 110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu kolanowego:

Zalecana dawka preparatu 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.

Zapobieganie żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego:

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

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

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek:

Stosowanie preparatu Pradaxa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowaniem preparatu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 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).

Po alloplastyce stawu kolanowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

Po alloplastyce stawu biodrowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowaniem preparatu 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).

Po alloplastyce stawu kolanowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 10 dni.

Po alloplastyce stawu biodrowego leczenie należy rozpocząć od podania doustnie jednej kapsułki w ciągu 1 do 4 godzin po zakończeniu zabiegu, następnie kontynuować leczenie, stosując 2 kapsułki raz na dobę, przez łącznie 28 do 35 dni.

Niewydolność wątroby:

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Oznaczenie stężenia AlAT należy wykonać jako część standardowego badania przedoperacyjnego (patrz punkt 4.4)

Masa ciała:

Istnieje bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące ze stosowania preparatu 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 (patrz punkt 5.2) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjenta (patrz punkt 4.4).

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 umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min).

Dzieci i młodzież:

Brak doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci i młodzieży.

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

Stosowanie leku Pradaxa w skojarzeniu z amiodaronem:

U pacjentów stosujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, dawkę leku Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg na dobę (patrz punkt 4.4).

Zmiana leczenia preparatem Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo:

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

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na preparat Pradaxa:

Nie ma dostępnych danych dotyczących powyższej zmiany, w związku z czym nie zaleca się rozpoczynania stosowania preparatu Pradaxa przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Kapsułki leku Pradaxa należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub na czczo.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie
- Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia
- Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy
- Niewydolność wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie
- Leczenie skojarzone chinidyną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność wątroby:

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa w tej grupie pacjentów. Oznaczenie stężenia AlAT należy wykonać jako część standardowego badania przedoperacyjnego.

Ryzyko krwawień:

Konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta (w celu wykrycia objawów krwawienia lub niedokrwistości) w następujących sytuacjach, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia: choroby związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, takie jak wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi, trombocytopenia lub wady czynnościowe płytek, czynna choroba wrzodowa, niedawno przebyta biopsja lub rozległy uraz, niedawno przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy lub mózgowy, operacja kręgosłupa lub okulistyka, bakteryjne zapalenie wsierdzia.

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek występuje zwiększona ekspozycja na dabigatran. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 50 kg oraz pacjentów w podeszłym wieku dostępne są jedynie ograniczone dane (patrz punkty 4.2 i 5.2). W powyższych przypadkach preparat Pradaxa należy stosować ostrożnie i konieczna jest dokładna obserwacja pacjenta (w celu wykrycia objawów krwawienia lub niedokrwistości) przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.2).

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

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

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.

Znieczulenie rdzeniowe/znieczulenie zewnątrzoponowe/nakłucie lędźwiowe

U pacjentów poddawanych dużemu zabiegowi ortopedycznemu nie można wykluczyć wystąpienia krwiaków nadtwardówkowych lub rdzeniowych, które mogą prowadzić do długotrwałego lub trwałego niedowładu, w przypadku jednoczesnego stosowania dabigatranu i znieczulenia rdzeniowego/zewnątrzoponowego lub nakłucia lędźwiowego. Ryzyko wystąpienia tych rzadkich zdarzeń może być zwiększone w przypadku pooperacyjnego stosowania założonego na stałe cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesnego stosowania innych leków wpływających na hemostazę.

W związku z tym, stosowanie preparatu Pradaxa nie jest zalecane u pacjentów poddawanych znieczuleniu z pooperacyjnym założeniem na stałe cewnika nadtwardówkowego.

Podanie pierwszej dawki preparatu Pradaxa powinno nastąpić najwcześniej po dwóch godzinach od usunięcia cewnika. Pacjenci ci wymagają częstej obserwacji w celu wykrycia neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Zabieg chirurgiczny z powodu złamania stawu biodrowego:

Brak danych dotyczących stosowania leku Pradaxa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu złamania stawu biodrowego. W związku z tym stosowanie leku nie jest zalecane.

Barwniki:

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące agregację płytek:

Nie zaleca się stosowania preparatu Pradaxa jednocześnie z następującymi lekami: niefrakcjonowane heparyny i pochodne heparyny, heparyny niskocząsteczkowe (LMWH), fondaparynuks, desirudyna, leki trombolityczne, antagoniści receptora GPIIb/IIIa, kłopidogrel, tiklopidyna, dekstran, sulfpirazon i antagoniści witaminy K. Należy zauważyć, że niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu:

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

NLPZ: W trakcie jednoczesnego podawania preparatu Pradaxa z diklofenakiem nie wystąpiły zmiany farmakokinetyki obu produktów leczniczych, co wskazuje na brak interakcji pomiędzy eteksylanem dabigatranu a diklofenakiem. Jednak ze względu na ryzyko krwawień, zwłaszcza związane z podawaniem NLPZ o okresach półtrwania w fazie eliminacji dłuższych niż 12 godzin, zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w celu wykrycia objawów krwawienia (patrz punkt 4.4).

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych:

Amiodaron: Amiodaron jest inhibitorem transportera błonowego glikoproteiny P, a eteksylan dabigatranu jest substratem tego transportera. W trakcie jednoczesnego podawania preparatu Pradaxa 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.

U pacjentów otrzymujących eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem, dawkę leku Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg na dobę (patrz punkt 4.2).

Inhibitory glikoproteiny P:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak, werapamil, klarytromycyna i inne. Chinidyna, będąca inhibitorem glikoproteiny P, jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Preparaty zwiększające aktywność glikoproteiny P:

Silne preparaty pobudzające aktywność glikoproteiny P, takie jak rifampicyna lub ziele dziurawca, mogą zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na dabigatran. Zaleca się ostrożność podczas skojarzonego podawania powyższych produktów leczniczych.

Digoksyna: Gdy preparat 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 w żołądku:

Pantoprazol: W trakcie jednoczesnego podawania preparatu 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 preparatem Pradaxa w badaniach klinicznych. Nie zaobserwowano wówczas wpływu tego skojarzenia na krwawienie lub skuteczność leczenia.

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

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża:

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu 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 ciąży w trakcie leczenia eteksylanem dabigatranu. Preparatu Pradaxa nie wolno stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja:

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

Konieczne jest przerwanie karmienia piersią w trakcie leczenia preparatem Pradaxa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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 preparatem 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%.

W tabeli 1 przedstawiono liczbę (%) pacjentów, u których wystąpiły incydenty krwotoczne w trakcie leczenia, podczas dwóch osiowych badań klinicznych dotyczących zapobiegania ŻChZZ, według wielkości dawek stosowanych leków.

Tabela 1 Incydenty krwotoczne w osiowym badaniu dotyczącym stosowania leku po operacjach stawu biodrowego i stawu kolanowego, ze względu na występowanie dużych krwawień i jakiegokolwiek innych.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Liczba leczonych pacjentów	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Duże krwawienia	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jakiegokolwiek inne krwawienia	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

W Tabeli 2 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Liczba pacjentów stosujących lek	2737 (100)	2682 (100)	3108 (100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Często			
Niedokrwistość	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Niezbyt często			

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Małopłytkowość	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Zaburzenia naczyniowe			
	Często		
Krwiak	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Krwiak pourazowy	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Krwotok z rany	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
	Niezbyst często		
Krwotok	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej			
	Niezbyst często		
Krwawienie z nosa	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Zaburzenia żołądka i jelit			
	Często		
Krwotok z przewodu pokarmowego	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Niezbyst często		
Krwotok z odbytnicy	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Krwotok z guzków krwawniczych	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
	Niezbyst często		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe parametry czynności wątroby	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Hiperbilirubinemia	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Zwiększona aktywność transaminaz	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
	Często		
Krwotok podskórny	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
	Niezbyst często		
Wylew krwi do stawu	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
	Często		
Krwiomocz	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
	Niezbyst często		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Krwista wydzielina	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Krwotok w miejscu	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)

Klasyfikacja układów i narządów/preferowane określenia	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
wprowadzenia cewnika			
Badania diagnostyczne			
	Często		
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Niezbyst często		
Zmniejszony hematokryt	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
	Często		
Wydzielina z rany	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Niedokrwistość po operacji	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Krwiak pozabiegowy	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)
Krwotok pozabiegowy	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Wydzielina po zabiegu	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Procedury medyczne i chirurgiczne			
	Niezbyst często		
Drenaż pozabiegowy	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Drenaż rany	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Poza przedstawionymi zmianami aktywności AlAT, w badaniach fazy III uzyskano następujące dane z biochemicznych badań laboratoryjnych, podane w tabeli 3.

Tabela 3: Zmiany AlAT stwierdzone w ramach biochemicznych badań laboratoryjnych.

	Eteksylan dabigatranu 150 mg N (%)	Eteksylan dabigatranu 220 mg N (%)	Enoksaparyna N (%)
Całkowite odsetki przypadków zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej trzykrotnie powyżej górnej granicy normy	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Przedawkowanie

Swoista odtrutka wobec dabigatranu nie istnieje. Większe niż zalecane dawki eteksylanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia. 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, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżego mrożonego osocza.

Dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; w badaniach klinicznych nie uzyskano danych uzasadniających przydatność kliniczną tej metody.

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 przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

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

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

Istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a siłą działania przeciwzakrzepowego na podstawie badań klinicznych fazy II.

Oczekuje się, że maksymalne stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone 2 do 4 godzin po podawaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu będzie wynosiło około 270 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 80 ng/ml do 460 ng/ml. Oczekuje się, że stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), będzie wynosiło około 40 ng/ml i znajdowało się w przedziale od 10 ng/ml do 90 ng/ml.

Pochodzenie etniczne:

Ponad 99% danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodzi z badań u pacjentów rasy białej.

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

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali preparat Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu 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 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 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 żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 4). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 4).

Badania kliniczne przeprowadzono w grupie pacjentów o średniej wieku powyżej 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, u 9% cukrzyca, u 9% choroba wieńcowa i u 20% niewydolność żylna w wywiadzie. Żadne z tych schorzeń nie miało wpływu na efekt dabigatranu w zapobieganiu ŻChZZ lub krwawieniom.

W badaniu nad endoprotezowaniem kolana (RE-MODEL) pod względem podstawowego punktu końcowego, który obejmował umieralność z powodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym bezobjawowej, oraz umieralność z dowolnej przyczyny, wykazano, że działanie przeciwzakrzepowe obu dawek preparatu Pradaxa jest statystycznie co najmniej równoważne działaniu enoksaparyny.

Również w przypadku badania nad endoprotezowaniem stawu biodrowego (RE-NOVATE) podstawowym punktem końcowym była umieralność z powodu ŻChZZ, w tym bezobjawowej, oraz umieralność z dowolnej przyczyny. W badaniu tym również wykazano, że Pradaxa w obu dawkach dobowych jest statystycznie co najmniej równoważny enoksaparynie w dawce 40 mg na dobę.

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 4.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 5.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 4: 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 5: 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 6: Incydenty większych krwawień w zależności 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 (1,8)
RE-MODEL (kolano)			
Liczba leczonych pacjentów N	679	703	694
Liczba incydentów większych krwawień N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po doustnym podaniu preparatu 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 leku w porównaniu do zdrowych ochotników, z jednostajnym przebiegiem zmian stężenia w osoczu w czasie, bez dużych wartości maksymalnego stężenia w osoczu. Lek 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 odsuwa czas do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu o 2 godziny.

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 dwuwkładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił u zdrowych ochotników 12 do 14 godzin, a u pacjentów poddawanych rozległej operacji ortopedycznej wynosił 14 do 17 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki.

Metabolizm i wydalanie:

Badano metabolizm i wydalanie dabigatranu po podaniu pojedynczej dawki dożylniej tego leku znakowanego radioaktywnie u zdrowych mężczyzn. Po podaniu dożylnym wykryto, że znakowany radioaktywnie dabigatran wydalana się przede wszystkim z moczem (85%). Z kałem uległo wydaleni 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 wydaleni przede wszystkim w postaci niezmiennionej z moczem, z szybkością około 100 ml/min, odpowiednio do wskaźnika przesączania kłębkowego.

Szczególne grupy:

Niewydolność nerek:

Całkowity wpływ dabigatranu na organizm (AUC) po doustnym podaniu preparatu Pradaxa jest około 2,7 razy większy u ochotników z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny pomiędzy 30 - 50 ml/min) niż u osób bez niewydolności nerek.

U małej liczby ochotników z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 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).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Badania farmakokinetyczne 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. W populacyjnych badaniach farmakokinetycznych oceniano farmakokinetykę dabigatranu po podawaniu pacjentom (w wieku do 88 lat) wielokrotnych dawek. Obserwowane zmniejszenie całkowitego wpływu dabigatranu na organizm korelowało ze związanym z wiekiem zmniejszeniem klirensu kreatyniny (patrz punkt 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:

W populacyjnych badaniach farmakokinetycznych oceniano farmakokinetykę dabigatranu po podawaniu pacjentom z masą ciała od 48 do 120 kg. Masa ciała wywierała niewielki wpływ na klirens

osoczowy dabigatranu, co wiązało się z większym całkowitym wpływem leku na organizm u pacjentów z małą masą ciała (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Płeć:

U pacjentek płci żeńskiej całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy niż u pacjentów płci męskiej, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania.

Pochodzenie etniczne:

Badano farmakokinetykę dabigatranu z udziałem ochotników rasy białej i Japończyków po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Pochodzenie etniczne nie wpływa na farmakokinetykę dabigatranu w sposób istotny klinicznie. Nie są dostępne dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów rasy czarnej.

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 preparatem a następującymi substancjami czynnymi: atorwastatyną (CYP3A4), digoksyną (interakcja z białkiem transportowym glikoproteiny P) i diklofenakiem (CYP2C9).

W obecności amiodaronu dochodziło do zwiększenia ogólnego wpływu dabigatranu na organizm u zdrowych uczestników o 60%.

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 leku obserwowane w badaniach nad toksycznością dawek wielokrotnych wynikały z nasilonego działania farmakodynamicznego dabigatranu.

Obserwowano wpływ leku 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 leku zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Po dawkach toksycznych dla matek (od 5 do 10 większej od całkowitego wpływu leku 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 leku zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad potencjalnymi właściwościami rakotwórczymi dabigatranu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wypełnienie kapsułki

Kwas winowy

Akacja

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
Przemysłowy spirytus metylowy
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 należy zużyć w ciągu 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 blisterów (10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsułek twardych) w powlekanych, aluminiowych, perforowanych blisterach. Aluminiowe blistry są powlekane kopolimerami octanu winylu z polichlorkiem winylu i akrylanem.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

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

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

- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych z wyprzedzeniem tylko przed wymaganym przyjęciem leku.

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

- Nakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny 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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

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

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, iż system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opisany w wersji czwartej z dnia 30 lipca 2007, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z wersją pierwszą Planu Zarządzania Ryzykiem z dnia 11 stycznia 2007, przedstawiona w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i we wszystkich późniejszych aktualizacjach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych stosowanych u ludzi dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka,
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka),
- na żądanie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosowanie doustne
Nie rozgryzać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Pradaxa 75 mg

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

SKŁADANE PUDEŁKO NA BLISTER dla 110 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosowanie doustne
Nie rozgryzać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pradaxa 110 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER dla 75 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

👉 Oderwać folię

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER dla 110 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

👉 Oderwać folię

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

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ
dla 75 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 75 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezymu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosowanie doustne
Nie rozgryzać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pradaxa 75 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego).

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

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE ORAZ OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE NA BUTELKĘ
dla 110 mg**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pradaxa 110 mg kapsułki twarde
Eteksylan dabigatranu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylamu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych (jedna butelka)

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Stosowanie doustne
Nie rozgryzać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM RRRR}
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć w ciągu 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Pradaxa 110 mg (dotyczy wyłącznie opakowania zewnętrznego, nie dotyczy opakowania bezpośredniego).