

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 2 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсули със светлосиня непрозрачна капачка и непрозрачно тяло с кремав цвят и размер 2, напълнено с жълтеникави пелети. Капачката е щампована със символа на компанията Boehringer Ingelheim, а тялото – с “R75”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия (pVTEp ортопедична хирургия)

Пациенти след планово протезиране на колянна става

Препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg. Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула от 110 mg, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

При пациенти след планово протезиране на тазобедрена става

Препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg. Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула от 110 mg, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28 – 35 дни.

За следните групи препоръчаната дневна доза Pradaxa е 150 mg веднъж дневно, като 2 капсули от 75 mg.

Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1-4 часа след завършване на операцията, с една капсула от 75 mg и след това продължава с 2 капсули един път дневно за общо 10 дни (протезиране на колянна става) или 28-35 дни (протезиране на тазобедрена става):

- Пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс, CrCL 30-50 ml/min) [вж. бъбречно увреждане (pVTEp ортопедична хирургия)]

- Пациенти, които получават едновременно верапамил, амиодарон, хинидин [вж. едновременното използване на Pradaxa със слаби до умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил (pVTEp ортопедична хирургия)]
- Пациенти на или над 75-годишна възраст [вж. Пациенти в старческа възраст (pVTEp ортопедична хирургия)]

И при двата вида протезиране, ако не е осигурена хемостаза, началото на лечението трябва да бъде отложено. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Оценка на бъбречната функция (*pVTEp ортопедична хирургия*):

При всички пациенти:

- Преди започване на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Pradaxa е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при употреба едновременно с някои лекарствени продукти)

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min) по време на клиничното разработване на Pradaxa, е методът на Cockcroft-Gault . Формулата е следната:

- За креатинин в $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{\text{серумен креатинин } [\mu\text{mol/l}]}$$

- За креатинин в mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{възраст [години]}) \times \text{тегло [kg]} (\times 0,85 \text{ за жени})}{72 \times \text{серумен креатинин } [\text{mg/dl}]}$$

Този метод се препоръчва, когато се оценява CrCL при пациенти преди започване или по време на лечение с Pradaxa.

Специални популации

Бъбречно увреждане (pVTEp ортопедична хирургия)

Лечението с Pradaxa при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3)

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL30-50 ml/min) има ограничен клиничен опит. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Препоръчаната доза е 150 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Едновременна употреба на Pradaxa и слаби до умерени P-гликопротеинови (P-gp) инхибитори, напр. амиодарон, хинидин или верапамил (pVTEp ортопедична хирургия)

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg, приемана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg Pradaxa при пациенти, които получават едновременно дабигатран етексилат и амиодарон, хинидин или верапамил (вж. точки 4.4 и 4.5). В този случай, Pradaxa и тези лекарствени продукти трябва да бъдат приемани по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно нарушение и едновременно лечение с дабигатран етексилат и

верапамил трябва да се намали дозата на Pradaxa до 75 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти в старческа възраст (pVTEp ортопедична хирургия)

При пациенти в старческа възраст (>75 години) има ограничен клиничен опит. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Препоръчаната доза е 150 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тъй като бъбречното увреждане може да бъде често при пациентите в старческа възраст (>75 години), преди започване на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да се оцени чрез изчисляване на CrCL, за да може да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min). Бъбречната функция трябва да се оценява по време на лечението в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (като хиповолемиа, дехидратация, както и при едновременно приложение с някои лекарствени продукти, и др.) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане (pVTEp ортопедична хирургия)

Пациенти с чернодробни ензими повишени >2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от клиничните изпитвания, които проучват превенцията на VTE след планово протезиране на тазобедрена или колянна става и следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта е противопоказано (вж. точка 4.3).

Телесно тегло (pVTEp ортопедична хирургия)

Има много ограничен клиничен опит с препоръчаната дозировка при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва подробно клинично проследяване (вж. точка 4.4).

Пол (pVTEp ортопедична хирургия)

Според наличните клинични и кинетични данни, не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Промяна на лечението (pVTEp ортопедична хирургия)

Преминаване от лечение с Pradaxa към парентерален антикоагулант

Препоръчва се изчакване от 24 часа след последната доза, преди да преминете от Pradaxa към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация (pVTEp ортопедична хирургия)

Употребата на Pradaxa няма съответно приложение в педиатричната популация при показание първична превенция на венозни тромбоемболични събития при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Пропуснатата доза (pVTEp ортопедична хирургия)

Препоръчва се да се продължи със следващите предписани дневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

Двойна доза, с цел компенсирани на пропуснатите дози, не трябва да се приема.

Начин на приложение (pVTEp ортопедична хирургия)

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата Pradaxa трябва да се поглъща цяла с чаша вода, за да се улесни достигането ѝ до стомаха.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.2).
- Активно клинично значимо кървене.
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличието на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошни мозъчни или гръбначни наранявания, скорошни мозъчни, гръбначни или очни хирургични интервенции, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или вероятни варици на хранопровода, на артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии.
- Едновременно лечение с някои други антикоагулантни средства, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условия на промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2), или когато UFH се подава в дози, необходими за поддържане на отворен централно венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта.
- Едновременно приложение с кетоконазол, циклоспорин, итраконазол и дронедарон, прилагани системно (вж. точка 4.5).
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими $> 2 \text{ ULN}$ (горната граница на нормата) са изключени от контролираните клинични изпитвания, които изследват превенцията на VTE след планово протезиране на тазобедрена или колянна става. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно, при тази популация употребата на Pradaxa не се препоръчва).

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене и в ситуации с едновременна употреба на лекарства повлияващи хемостазата, чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията с дабигатран етексилат, кръвоизлив може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане трябва да бъде извършен преглед за установяване мястото на кръвоизлив.

Фактори, като понижена бъбречна функция ($30\text{-}50 \text{ ml/min CrCL}$), възраст над 75 години, ниско

телесно тегло < 50 kg, или едновременно приложение със слаби до умерени P- гр инхибитори (напр. амиодарон, хинидин или верапамил) са свързани с повишени плазмени концентрации на дабигатран етексилат. (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Едновременната употреба с тикагрелор увеличава експозицията на дабигатран и може да покаже фармакодинамично взаимодействие, което може да доведе до повишен риск от кървене (вж. точка 4.5).

Употребата на ацетилсалицилова киселина (ASA), клопидогрел или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс, увеличават риска от гастроинтестинално кървене. За превенция на GI кървене се препоръчва да се обмисли прилагането на ИПП.

Рискът от кървене може да е повишен при пациенти, лекувани едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRIs) (вж. точка 4.5).

Препоръчва се строго клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) по време на целия срок на лечение, особено ако има комбинация на рискови фактори (вж. точка 5.1).

Таблица 1 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск. Моля, обърнете внимание и на противопоказанията в точка 4.3.

Таблица 1: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст \geq 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<p><u>Главни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Умерено бъбречно увреждане (30-50 ml/min CrCL) • Съвместно прилагане на P-гр инхибитор (някои P-гр инхибитори са противопоказани, вж. точка 4.3 и 4.5) <p><u>Второстепенни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ниско телесно тегло (<50 kg)
Фармакодинамични взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетилсалицилова киселина • НСПВС • Клопидогрел • SSRIs или SNRIs • Други лекарства, които могат да нарушат хемостазата
Заболвания / процедури с особен хеморагичен риск	<ul style="list-style-type: none"> • Вродени или придобити нарушения в коагулацията • Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти • Скорозна биопсия или голяма травма • Бактериален ендокардит • Езофагит, гастрит, гастроезофагеален рефлукс

Наличието на лезии, условия, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, тромбоцитни антиагреганти, SSRIs и SNRIs, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изискват внимателна оценка на съотношението полза-риск. Pradaxa трябва да се дава само ако ползата надвишава риска от кървене.

Pradaxa по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията. Въпреки това, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде от полза, за да се избегне

прекомерно висока експозиция на дабигатран, при наличие на допълнителни рискови фактори. INR тестът е ненадежден при пациенти на Pradaxa, а са докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани. Тромбиново време чрез разреждане (dTT), екариново време на съсирване (ECT) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), могат да предоставят полезна информация, но тестовете не са стандартизирани и резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание (вж. точка 5.1).

Таблица 2 показва най-ниските прагове на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене (вж. точка 5.1)

Таблица 2: Най-ниски прагове на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-пъти над горната граница]	Няма данни
aPTT [x-пъти над горната граница]	> 1,3
INR	Не трябва да се провежда

Пациенти, които развиват остра бъбречна недостатъчност трябва да преустановят приемането на Pradaxa (вж. точка 4.3).

Съществуват ограничени данни при пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

Ако се появи силно кървене, трябва да се прекрати лечението и да се изследва причината за кървенето (вж. точка 4.9).

Лекарствени продукти, които могат увеличат риска от хеморагия, не трябва да се прилагат едновременно с Pradaxa или трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт

Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт, може да се обсъди при пациент със стойности на dTT, ECT или aPTT, ненадвишаващи ULN според локалните референтни граници.

Взаимодействие с P-гр индуктори

Едновременно прилагане на P-гр индуктори (като рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да бъде избягвано (вж. точки 4.5 и 5.2).

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури съществува риск от кървене. По тази причина, хирургичната интервенция може да наложи временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулациата. При пациенти с бъбречна недостатъчност клиърънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) ще спомогне да се определи дали все още има нарушение в хемостазата.

Предоперативна фаза

Таблица 3 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Таблица 3: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Прекратяване на дабигатран преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥50- < 80	~ 15	2-3 дни предварително	1-2 дни предварително
≥ 30-< 50	~ 18	4 дни предварително	2-3 дни предварително (> 48 часа)

Ако се налага спешна интервенция, приемането на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратено. Хирургичната операция/интервенция трябва да бъде забавена, ако това е възможно, за най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да бъде отложена, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията.

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да минат най-малко 2 часа преди приемане на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

След инвазивна процедура или хирургична операция лечението с дабигатран етексилат трябва да се поднови веднага, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/ml/min) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Съществуват ограничени данни за ефикасност и безопасност на дабигатран при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

Няма данни за употребата на Pradaxa при пациенти, подложени на операция при фрактура на шийката на бедрената кост. Следователно лечението не се препоръчва.

Оцветители

Pradaxa твърди капсули съдържат оцветител сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат едновременно с Pradaxa: антикоагуланти, като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти, и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други антикоагуланти за орално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GРІІb/ІІІa рецепторни антагонисти, тиклопидин, празугрел, тикагрелор, декстран, и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър (вж. точки 4.3).

Клопидогрел: Във фаза I проучване на млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$, и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответната монотерапия. При натоварваща доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са повишени с около 30-40% (вж. точка 4.4).

ASA: Ефектът от едновременното прилагане на дабигатран етексилат и ASA върху риска от кървене е проучен при пациенти с предсърдно мъждене във фаза II, при което е приложено рандомизирано съпътстващо приложение на ASA. Според резултатите, получени на базата на логистичен регресионен анализ, едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от кървене от 12% до 18% и 24% съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

НСВПС: Прилагани за краткосрочна предоперативна аналгезия, НСВПС не се свързват с повишен риск от кървене, когато са прилагани едновременно с дабигатран етексилат. При продължителна употреба НСВПС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. По тази причина, поради риска от хеморагия, особено при НСВПС с елиминационен полуживот > 12 часа, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.4).

НМХ: Едновременното приложение на НМХ, като еноксапарин и дабигатран етексилат не е специално проучвано. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (еднократна доза от 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложението на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over effect) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания, свързани с дабигатран не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата цитохром P450 и не са показали *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват съответни лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с транспортери

P-гр инхибитори

Дабигатран етексилат е субстрат на ефлуксия транспортер P-гр. Едновременната употреба на P-гр инхибитори (като амиодарон, верапамил, хинидин, кетоконазол, дронедазон, кларитромицин и тикагрелор) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо строго клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се приема едновременно с мощни P-гр инхибитори. Коагулационният тест подпомага идентифицирането на пациентите с повишен риск от кървене, в резултат на повишена експозиция на дабигатран (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Следните силни P-гр инхибитори са противопоказани: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, и дронедазон за системно приложение (вж. точка 4.3). Не се препоръчва едновременното приложение с такролимус. Прилагането на слаби до умерени P-гликопротеинови инхибитори трябва да става с повишено внимание (напр. амиодарон, позаконазол, хинидин, верапамил или тикагрелор) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кетоконазол: кетоконазол повишава тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран със 138 % и 135 %, съответно, след прилагане на еднократна перорална доза от 400 mg, и със 153 % и 149 %, съответно, след многократно перорално прилагане на 400 mg кетоконазол веднъж дневно. Времето за достигане на пикова концентрация, полуживотът и средното резидентно време не се повлияват от кетоконазол (вж. точка 4.4). Едновременното приложение със системно прилаган кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Дронедазон: При едновременното приложение на дабигатран етексилат и дронедазон, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно с около 2,4 пъти и 2,3 пъти (+136 % и 125 %), след многократно приложение на 400 mg дронедазон веднъж дневно и съответно с около 2,1 пъти и 1,9 пъти (+114 % и 87 %), след еднократна доза от 400 mg. Терминалният полуживот и бъбречният клирънс на дабигатран не се повлияват от дронедазон. При приложението на едно- и многократни дози дронедазон 2 часа след приложение на дабигатран етексилат, повишенията на $AUC_{0-\infty}$ стойностите на дабигатран са съответно 1,3 пъти и 1,6 пъти. Едновременното приложение с дронедазон е противопоказано.

Амиодарон: Когато Pradaxa се прилага едновременно с еднократна перорална доза от 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно с около 60% и 50%. Механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).

При пациенти, лекувани за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa, приемана като 2 капсули от 75 mg два пъти дневно, ако те приемат едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.2). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с амиодарон и особено при поява на кървене, и то при пациенти с бъбречно увреждане в лека до умерена степен.

Хинидин: хинидин е бил прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до крайна доза 1000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган 2 пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, с или без хинидин на третия ден. $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили със средно 53 % и 56 %, съответно, след едновременното приложение с хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).

При пациенти лекувани за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, дозата трябва да бъде намалена до 150 mg, приемана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg Pradaxa, ако те приемат едновременно дабигатран етексилат и хинидин (вж. точка 4.2). Непосредствено клинично проследяване се препоръчва, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с

амиодарон и особено при поява на кървене и то при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Верапамил: Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил Стах и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).

Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приет един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на Стах с около 180% и на AUC с около 150%). Ефектът прогресивно намалява при приемане на формата с удължено освобождаване (увеличаване на Стах с около 90% и на AUC с около 70 %) или при приемане на многократни дози верапамил (увеличаване на Стах с около 60% и на AUC с около 50%).

По тази причина се налага внимателно проследяване (наблюдаване за симптоми на кървене или анемия), когато се приема дабигатран едновременно с верапамил. При пациенти с нормална бъбречна функция след протезирането на тазобедрена или колянна става, приемащи дабигатран етексилат и верапамил едновременно, дозата на Pradaxa трябва да бъде намалена до 150 mg, приемана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg. При пациенти с умерено бъбречно увреждане и едновременно лечение с дабигатран етексилат и верапамил, трябва да се обърне внимание на намаляване на дозата на Pradaxa до 75 mg дневно (вж. точки 4.2 и 4.4). Непосредствено клинично проследяване се препоръчва, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с амиодарон и особено при поява на кървене, и то при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на Стах с около 10% и на AUC с около 20%). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа (вж. точка 4.4).

Кларитромицин: Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC с около 19% и на Стах с около 15% без притеснение за клинична безопасност. Въпреки това при пациенти, приемащи дабигатран, не може да се изключи клинично свързано взаимодействие, когато се комбинира с кларитромицин. По тази причина внимателно проследяване е необходимо, когато дабигатран етексилат се комбинира с кларитромицин, и особено при възникване на кървене и по-специално при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Едновременното приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава AUC_{T,ss} и Стах,ss на дабигатран 1,49 и 1,65 пъти (+49% и 65%) съответно, в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на AUC_{T,ss} и Стах на дабигатран намалява съответно до 1,27 и 1,23 пъти (+27% и 23%) в сравнение с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно. Този колеблив прием налага приложението на тикагрелор да започва с натоварваща доза.

Едновременното приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) и 110 mg дабигатран етексилат повишава регулираното AUC_{T,ss} и Стах,ss на дабигатран 1,26 и 1,29 пъти съответно, сравнено с дабигатран етексилат, прилаган самостоятелно.

Тикагрелор: Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 и 1,95 пъти (+73% и 95 %). След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 и 1,46 пъти (+56% и 46%), съответно за C_{max} и AUC.

Следните P-гр инхибитори не са били клинично проучвани, но от получените *in vitro* резултати може да се очаква ефект, подобен на този при кетоконазол: итраконазол и циклоспорин, които са противопоказани. (вж точка 4.3).

In vitro е установено, че степента на инхибиторен ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с установеното при силни P-гр инхибитори. На основание на тези данни, едновременното лечение с такролимус не се препоръчва.

Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на Pradaxa с позаконазол налага внимателно проследяване.

P-гр индуктори

Едновременното приложение на P-гр индуктор (като рифампицин, жълт кантарион (*Hipericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Рифампицин: премедикация с изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със, съответно 65,5 и 67%. Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано друго повишение на бионаличността след допълнително 7-дневно приложение.

Други лекарствени продукти, повлияващи P-гр

Протеазните инхибитори, включително ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори повлияват P-гр (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с Pradaxa.

P-гр субстрат

Дигоксин: В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на Pradaxa и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Едновременно приложение със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане (SNRIs)

SSRIs и SNRIs са повишили риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.

Стомашно рН

Пантопразол: При едновременно приложение на Pradaxa и пантопразол, се наблюдава приблизително 30% намаление на площта под кривата на плазмената концентрация във времето за дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и едновременното лечение не изглежда да намалява ефикасността на Pradaxa.

Ранитидин: Приложението на ранитидин заедно с Pradaxa не оказва клинично значими ефекти върху степента на абсорбция на дабигатран.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детороден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детороден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Налице е ограничено количество данни относно употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Pradaxa не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Pradaxa.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pradaxa не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Общо 10 795 пациенти са лекувани в 6 контролирани изпитвания за превенция на VTE с поне една доза от проучвания лекарствен продукт. 6 684 от тях са лекувани със 150 mg или 220 mg Pradaxa дневно.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са кървене, като цяло наблюдаващо се в приблизително 14% от пациентите. Честотата на големите хеморагии (включително кървене от мястото на раната) е по-малко от 2%.

Въпреки че е рядка по честота при клинични проучвания, може да настъпи голяма или тежка хеморагия, която независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори фатален изход.

Списък на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Таблица 4 показва нежеланите реакции, групирани по системно-органични класове (SOC) и по честота с използване на следните категории: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

Таблица 4: Нежелани реакции

SOC / Предпочитан термин	
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Понижение на хемоглобина	Чести
Анемия	Нечести
Понижение на хематокрита	Нечести
Тромбоцитопения	Редки
Нарушения на имунната система	
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести
Анафилактична реакция	Редки
Ангиоедем	Редки
Уртикария	Редки
Обрив	Редки
Пруритус	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Вътречерепна хеморагия	Редки
Съдови нарушения	
Хематом	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести
Хеморагия	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Епистаксис	Нечести
Хемофтиза	Редки
Стомашно-чревни нарушения	
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести
Хемороидална хеморагия	Нечести
Диария	Нечести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки
Гастрозофагит	Редки
Гастрозофагеална рефлуксна болест	Редки
Абдоминална болка	Редки
Диспепсия	Редки
Дисфагия	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушена чернодробна функция /Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести

SOC / Предпочитан термин	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Кожни кръвоизливи	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Хемартроза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки
Кървав секрет	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Травматична хеморагия	Нечести
Постпроцедурен хематом	Нечести
Постпроцедурна хеморагия	Нечести
Постпроцедурна секреция	Нечести
Секреция от оперативната рана	Нечести
Хеморагия на мястото на инцизия	Редки
Постоперативна анемия	Редки
Хирургически и медицински интервенции	
Дренаж на оперативната рана	Редки

Кървене

Таблица 5 показва броя (%) на пациентите с кървене, като нежелана лекарствена реакция, по време на периода на лечение в две основни клинични проучвания за превенция на VTE, в зависимост от дозата.

Таблица 5: Брой (%) пациенти с кървене, като нежелана лекарствена реакция

	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Лекувани пациенти	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Големи хеморагии	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всякакви хеморагии	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Определението за големи хеморагии като нежелани лекарствени реакции в проучванията RE-NOVATE И и RE-MODEL, са както следва:

- Фатална хеморагия
- Клинично явна хеморагия, надвишаваща очакваното и асоциирана с $\geq 20\text{g/l}$ (съответства на $1,24\text{mmol/l}$) спад на хемоглобина над очакваното
- Клинично явна хеморагия, надвишаваща очакваното и водеща до трансфузия на ≥ 2 единици тромбоцитна маса или кръв над очакваното
- Симтоматична ретроперитонеарна, интакарнеална, интраокуларна или интраспинална хеморагия
- Хеморагия, изискваща прекратяване на лечението
- Хеморагия, водеща до повторна операция

Изисква се обективно изследване за ретроперитонеалното кървене (ултразвук или компютърна

томография (КТ)), а за интракраниалното и интраспиналното кървене (КТ или ЯМР).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат, надхвърлящи препоръчаните дози, излагат пациента на повишен риск от хеморагия.

При съмнение за предозиране провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай са предприети допълнителни мерки –напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с Pradaxa. Няма антидот на дабигатран. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да бъде преустановено, а източникът на кървене – проучен. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. По преценка на лекуващия лекар трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

Може да се обмисли прилагане на концентрати на активиран протромбинов комплекс (напр. FEIBA) или рекомбинантен фактор VIIa или концентрати на коагулационни фактори II, IX и X. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибанд тромбоемболизъм са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените лекарствени продукти с обратимо действие. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли прилагането на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарства. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

В зависимост от местните възможности, трябва да се обмисли консултация със специалист в случай на голямо кървене.

Тъй като свързването с протеини е слабо, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е нискомолекулно предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, инхибирането му предотвратява образуването на съсирек. Дабигатран инхибира също свободния тромбин, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

In-vivo и *ex-vivo* проучвания при животни демонстрират антитромбозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ, както и аРТТ.

Тестът с калибрирано ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран.

ЕСТ може да осигури директна оценка за активността на директните тромбинови инхибитори.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, достигната с дабигатран. Обаче, аРТТ тестът има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Високи стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценка на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на аРТТ, може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след 3 ден) на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти перцентил).

Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, в граници 13-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти перцентил).

При пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, 90-ият перцентил на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран е 67 ng /ml, (20-28 часа след приема на предишната доза) (вж. точки 4.4 и 4.9), 90-ият перцентил на най-ниските стойности на аРТТ (20-28 часа след приема на предишната доза) е 51 секунди, което е 1,3 пъти над горната граница на нормата.

ЕСТ не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, за профилактика на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европейската раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични проучвания върху профилактиката на венозен тромбоемболизъм (VTE) след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойнослепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават Pradaxa 75 mg или 110 mg 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg дневно при гарантирана хемостаза или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.

В изпитването RE-MODEL (колянна протезиране) лечението продължава 6-10 дни, а в изпитването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради VTE (включително белодробен емболизъм, проксимален и дистален дълбок венозен тромбоемболизъм – симптомен или асимптомен, установен чрез рутинна венография) и смъртността поради всякакви причини представлява първична крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям VTE (включително белодробен емболизъм и проксимален дълбок венозен тромбоемболизъм – симптомен или асимптомен, установен чрез рутинна венография) и смъртност поради VTE представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете изпитвания показват, че антитромбозния ефект на Pradaxa 220 mg и 150 mg не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 6). По-добри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 6).

Клиничните изследвания са проведени при пациенти със средна възраст >65 години.

Няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъже и жени във фаза 3 клинични проучвания.

В изследваната популация на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти), 51% имат придружаваща хипертония, 9% имат придружаващ диабет, 9% имат придружаващо заболяване на коронарната артерия и 20% имат анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не показват въздействие върху ефектите на дабигатран за VTE превенция и честотата на кръвене.

Данните за голям VTE и смъртността поради VTE са хомогенни по отношение на първичните крайни точки за ефикасност и са показани в Таблица 6.

Данните за общата смъртност поради VTE и за смъртността поради всякакви причини са показани в Таблица 7.

Данните за установените големи хеморагични инциденти са показани в Таблица 8 по-долу.

Таблица 6: Анализ на случаите на голям VTE и смъртност поради VTE през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	909	888	917
Честота (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	506	527	511
Честота (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Таблица 7: Анализ на общата смъртност поради VTE и на смъртността поради всякакви причини през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	880	874	897
Честота (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	503	526	512
Честота (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Таблица 8: Големи хеморагични събития в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg	Дабигатран етексилат 150 mg	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	1146	1163	1154
Големи хеморагични събития (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	679	703	694
Големи хеморагични събития (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Praxa във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на тромбоемболични събития при одобрените показания (вж. т. 4.2 за информация относно педиатрична

употреба).

Клинични изпитвания за профилактика на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече случаи на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, масивните кръвоизливи са се проявявали основно като следоперативен хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-ия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. т. 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 6,5%.

След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5-2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради някои фактори, като например анестезия, стомашно-чревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75 % в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулна обвивка от хипромелоза (НРМС). Целостта на капсулите от НРМС винаги трябва да бъде запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат. Следователно, пациентите трябва да бъдат съветвани да не отварят капсулите и да не приемат пелетите самостоятелно (например чрез поръсване върху храна или с напитки) (вж точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34-35%), независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60-70 литра превишава общия обем на телесните течности, което означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето са пропорционални на дозата. Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден краен полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот от около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата.

Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 9.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след еднократна интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза, произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. След 168 часа общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза.

Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват 4 позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменена форма с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В проучвания фаза I, експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 2,7 пъти по-висока при доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 – 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10 - 30 ml/min), експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът приблизително 2 пъти по-дълъг от наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 9: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL,) [ml/min]	gMean (gCV%; граници) полуживот [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 %; 2,-6-35,0)

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване на 50% до 60% от концентрацията на дабигатран. Количеството на лекарството отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е била засегната от процедурата.

Пациенти в старческа възраст

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при пациенти в старческа възраст показват увеличение от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Ефектът на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърден от проучването RE-LY с около 31% по-високо ниво на най-ниска концентрация за индивиди ≥ 75 години и с около 22% по-ниско ниво на най-ниската концентрация при индивиди < 65 години, в сравнение с индивиди между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 пациенти с умерена чернодробна

недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран са около 20% по-ниски при пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8%) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg, без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с телесно тегло ≤ 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

Експозицията на активното вещество в първоначалните проучвания за превенция на VTE е около 40% до 50% по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата.

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейдната раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Фармакокинетични взаимодействия

Предлекарството дабигатран етексилат, а не дабигатран, е субстрат на ефлуксияния транспортерен P-gp. По тази причина са направени изследвания върху едновременната употреба с инхибитори на Pgp транспортери (амиодарон, верапамил, кларитромицин, хинидин, дронедарон, тикагрелор и кетоконазол), както и с индуктори (рифампицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

In vitro проучвания за взаимодействие не показват инхибиране или индуциране на главните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания с участието на здрави доброволци, които не показват взаимодействие между това лечение и следните лекарствени продукти: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с транспортния P-gp) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани в изпитвания за токсичност на многократните дози, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Ефект върху женската репродуктивност е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показаха данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози от 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част от дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

- Винена киселина
- Арабска гума
- Хипромелоза
- Диметикон 350
- Талк
- Хидроксипропилцелулоза

Състав на капсулата

- Карагенан
- Калиев хлорид
- Титанов диоксид
- Индигокармин (E132)
- Сънсет жълто (E110)
- Хипромелоза

Черно печатно мастило

- Шеллак
- Черен железен оксид (E172)
- Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка: 3 години

След отваряне на бутилката лекарственият продукт трябва да се използва до 4 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка, съдържаща 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули в перфорирани алуминиеви еднодозови блистери. Картонени опаковки, съдържащи 6 блистерни ленти (60 x 1) в перфорирани алуминиеви еднодозови бели блистери. Блистерът се състои от алуминиево фолио от горната страна, обвито с кополимери на поливинилхлоридвинилацетат акрилат (PVACAC) в контакт с продукта и алуминиево фолио от долната страна, обвито с поливинилхлорид (PVC) в контакт с продукта.

Полипропиленова бутилка, съдържаща 60 твърди капсули, с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При изваждане на Pradaxa капсули от блистерната опаковка трябва да бъдат спазвани следните указания:

- Твърдите капсули трябва да бъдат извадени чрез отлепване на задното фолио на блистерната карта.
- Твърдите капсули не трябва да бъдат изваждани през блистерното фолио.
- Блистерното фолио трябва да бъде обелвано само когато е необходимо да се приеме твърда капсула.

При изваждане на твърда капсула от бутилката, моля спазвайте следните указания:

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване : 18 март 2008 г.
Дата на последно подновяване: 17 Януари 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 3 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсули със светлосиня непрозрачна капачка и непрозрачно тяло с кремав цвят и размер 1, напълнено с жълтеникави пелети. Капачката е щампована със символа на компанията Boehringer Ingelheim, а тялото – с “R110”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична превенция на венозни тромбоемболични събития при възрастни пациенти, подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшестваш мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас по NYHA \geq II); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия (pVTEp ортопедична хирургия)

Пациенти след планово протезиране на колянна става

Препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg. Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула от 110 mg, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

При пациенти след планово протезиране на тазобедрена става

Препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 110 mg. Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула от 110 mg, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28

– 35 дни.

За следните групи препоръчаната дневна доза Pradaxa е 150 mg веднъж дневно, като 2 капсули от 75 mg.

Лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1-4 часа след завършване на операцията, с една капсула от 75 mg и след това продължава с 2 капсули един път дневно за общо 10 дни (протезиране на колянна става) или 28-35 дни (протезиране на тазобедрена става):

- Пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCL) 30-50 ml/min) [вж. бъбречно увреждане (*pVTEp ортопедична хирургия*)]
- Пациенти, които получават едновременно верапамил, амиодарон, хинидин [вж. едновременното използване на Pradaxa със слаби до умерени инхибитори на P-гликопротеин (P-gp), т.е. амиодарон, хинидин или верапамил (*pVTEp ортопедична хирургия*)]
- Пациенти на или над 75-годишна възраст [вж. Пациенти в старческа възраст (*pVTEp ортопедична хирургия*)]

И при двата вида протезиране, ако не е осигурена хемостаза, началото на лечението трябва да бъде отложено. Ако лечението не е започнато в деня на операцията, то трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Оценка на бъбречната функция (*pVTEp ортопедична хирургия*):

При всички пациенти:

- Преди започване на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Pradaxa е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти)

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min) по време на клиничното разработване на Pradaxa е методът на Cockcroft-Gault (вж. точка 4.2 от Pradaxa 75 mg).

Този метод се препоръчва, когато се оценява CrCL при пациенти, преди започване или по време на лечение с Pradaxa.

Специални популации

Бъбречно увреждане (*pVTEp ортопедична хирургия*)

Лечението с Pradaxa при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min) има ограничен клиничен опит. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Препоръчаната доза е 150 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Едновременна употреба на Pradaxa и слаби до умерени P-гликопротеинови (P-gp) инхибитори, напр. амиодарон, хинидин или верапамил (*pVTEp ортопедична хирургия*)

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg, вземана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg Pradaxa при пациенти, които получават едновременно дабигатран етексилат и амиодарон, хинидин или верапамил (вж. точки 4.4 и 4.5). В този случай, Pradaxa и тези лекарствени продукти трябва да бъдат приемани по едно и също време.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане и едновременно лечение с дабигатран етексилат и верапамил дозата Pradaxa трябва да се намали до 75 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти в старческа възраст (pVTEp ортопедична хирургия)

При пациенти в старческа възраст (>75 години) има ограничен клиничен опит. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Препоръчаната доза е 150 mg, веднъж дневно, приети под формата на 2 капсули от 75 mg (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тъй като бъбречното увреждане може да бъде често при пациентите в старческа възраст (>75 години), преди започване на лечение с Pradaxa, бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на CrCL, за да се може да бъдат изключени пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min). Бъбречната функция трябва да бъде оценена по време на лечението в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (като хиповолемиа, дехидратация, както и при едновременно приложение с някои лекарствени продукти, и др.) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане (pVTEp ортопедична хирургия)

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от клиничните изпитвания, които проучват превенцията на VTE след планово протезиране на тазобедрена или колянна става и следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта е противопоказано (вж. точка 4.3).

Телесно тегло (pVTEp ортопедична хирургия)

Има много ограничен клиничен опит с препоръчаната дозировка при пациенти с телесно тегло < 50 kg или > 110 kg. Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва подробно клинично проследяване (вж. точка 4.4).

Пол (pVTEp ортопедична хирургия)

Според наличните клинични и кинетични данни, не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Промяна на лечението (pVTEp ортопедична хирургия)

Преминаване от лечение с Pradaxa към парентерален антикоагулант

Препоръчва се изчакване от 24 часа след последната доза, преди да преминете от Pradaxa към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH)(вж. точка 4.5).

Педиатрична популация (pVTEp ортопедична хирургия)

Употребата на Pradaxa няма съответно приложение в педиатричната популация при показание първична превенция на венозни тромбоемболични събития при пациенти, които са били подложени на планово цялостно протезиране на тазобедрена става или цялостно протезиране на колянна става.

Пропуснатата доза (pVTEp ортопедична хирургия)

Препоръчва се да се продължи със следващите предписани дневни дози дабигатран етексилат по същото време на следващия ден.

Двойна доза, с цел компенсиране на пропуснатите единични дози, не трябва да се приема.

Дозировка (SPAF, DVT/PE)

Превенция на мозъчен инсулт и SEE при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Препоръчаната дневна доза е 300 mg, приемана като една капсула 150 mg два пъти дневно. Лечението трябва да бъде дългосрочно.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и профилактика на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE).

Препоръчителната дневна доза от Pradaxa е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно, след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Краткосрочно лечение (най-малко 3 месеца) трябва да се провежда при наличие на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична операция, травма, обездвижване), а по-продължително лечение – при трайни рискови фактори или идиопатична DVT или PE.

SPAF, DVT/PE

За следните групи поръчителната дневна доза е 220 mg Pradaxa, приемана по една капсула от 110 mg два пъти дневно:

- Пациентите на възраст 80 или повече години
- Пациентите, които приемат едновременно верапамил

За следните групи трябва да бъде избрана дневна доза Pradaxa 300 mg или 220 mg, базирайки се на индивидуалната оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене:

- Пациентите, на възраст между 75-80 години
- Пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен
- Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс
- Други пациенти с повишен риск от кървене

За пациентите с DVT/PE препоръката за прилагане на Pradaxa в доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на резултатите от фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана при клинични условия.

Допълнително вижте точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2, по долу.

В случай на непоносимост към дабигатран, пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират веднага с лекуващия си лекар, за да бъде предприето приемливо алтернативно лечение за превенция на мозъчен инсулт и SEE, асоциирани с неклапно предсърдно мъждене или на DVT/PE.

Пациенти в старческа възраст (SPAF, DVT/PE)

Пациентите между 75-80 години трябва да бъдат лекувани с дневна доза от 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. В отделни случаи, когато тромбоемболичния риск е нисък, а рискът от кървене е висок, по усмотрение на лекуващия лекар може да бъде обмислена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Поради повишения риск от кървене пациентите на 80 годишна възраст и повече трябва да бъдат лекувани с дневна доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Тъй като бъбречното увреждане може да бъде често при пациентите в старческа възраст (>75 години), преди започването на лечение с Pradaxa, бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на CrCL, за да може да бъдат се изключени пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min). Също така, бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно при пациенти, лекувани с Pradaxa, или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, както и при едновременно приложение с някои лекарствени продукти, и др.) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с риск от кървене (SPAF, DVT/PE)

Пациенти с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично мониторираны (следене за признаци на кървене и анемия). Коригиране на дозата трябва да бъде решено по усмотрение на лекуващия лекар, след преценяване на съотношението полза/риск за конкретния пациент. Коагулационен тест (вж. точка 4.4) подпомага идентифицирането на пациентите с повишен риск от кървене, причинен от излишна експозиция на дабигатран. Когато се установи излишна експозиция на дабигатран, при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва прилагане на доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене, лечението трябва да се прекъсне.

Поради повишения риск от гастро-интестинално кървене при пациенти с гастрит, езофагит или гастроэзофагиален рефлукс трябва да се обмисли прилагане на дозата от 220 mg два пъти дневно като една капсула от 110 mg (вж. точка 4.4).

Оценка на бъбречната функция (SPAF, DVT/PE):

При всички пациенти:

- Преди започване на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Pradaxa е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти)

Допълнителни изисквания при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- По време на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, както и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти, и др.).

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min) по време на клиничното разработване на Pradaxa е методът на Cockcroft-Gault (вж. точка 4.2 от Pradaxa 75 mg).

Бъбречно увреждане (SPAF, DVT/PE)

Лечението с Pradaxa при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти леко бъбречно увреждане (CrCL 50-≤80 ml/min) При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 30-50 ml/min), препоръчаната доза Pradaxa е също 300 mg, приемани като 1 капсула 150 mg, два пъти дневно. Въпреки това, при пациенти с висок риск от кървене трябва да се обмисли намаляване на дозата Pradaxa до 220 mg, приемани като

110 mg капсула, два пъти дневно (вж точки 4.4 и 5.2). Подробно клинично проследяване се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане.

Едновременна употреба на Pradaxa и слаби до умерени P-глицопротеинови (P-gp) инхибитори, напр. амиодарон, хинидин или верапамил (SPAF, DVT/PE)

Не е необходима корекция на дозата при едновременно приложение с амиодарон или хинидин. (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозата трябва да се намали до до 220 mg, приемана два пъти дневно като капсула от 110 mg, при пациенти, които приемат едновременно дабигатран етексилат и верапамил (вж точки 4.4 и 4.5). В такъв случай Pradaxa и верапамил трябва да се приемат по едно и също време.

Телесно тегло (SPAF, DVT/PE)

Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва подробно клинично проследяване при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол (SPAF, DVT/PE)

Според наличните клинични и кинетични данни, не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане (SPAF, DVT/PE)

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит и следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта е противопоказано (вж. точка 4.3).

Промяна на лечението (SPAF, DVT/PE)

Преминаване от лечение с Pradaxa към парентерален антикоагулант

Препоръчва се изчакване от 12 часа след последната доза, преди да преминете от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с Pradaxa към витамин К антагонисти (ВКА)

Преценете момента на започване на ВКА спрямо CrCL както следва:

- CrCL \geq 50 ml/min, стартирайте ВКА 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, стартирайте ВКА 2 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

Тъй като Pradaxa може да повиши INR, INR ще отрази по-добре ефекта на ВКА едва след спирането на Pradaxa за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с витамин К антагонисти(VKA) към Pradaxa

Приемът на VKA трябва да бъде преустановен. Дабигатран етексилат може да бъде прилаган веднага щом INR е < 2.0.

Кардиоверзия (SPAF, DVT/PE)

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат по време на кардиоверзия.

Педиатрична популация (SPAF)

Употребата на Pradaxa няма съответно приложение в педиатричната популация при показание превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF.

Педиатрична популация (DVT/PE)

Все още не са установени безопасността и ефикасността на Pradaxa при деца от раждането до под 18-годишна възраст. Наличните данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да се даде препоръка относно дозировката.

Пропуснатата доза (SPAF, DVT/PE)

Пропуснатата доза от дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. От 6 часа преди времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

Не трябва да се приема двойна доза за да се компенсират пропуснатите единични дози.

Начин на приложение (профилактика на рVTEр ортопедична хирургия и SPAF, DVT/PE)

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата Pradaxa трябва да се поглъща цяла с чаша вода, за да се улесни достигането ѝ до стомаха. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) (вж. точка 4.2).
- Активно клинично значимо кървене.
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличието на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошни мозъчни или гръбначни наранявания, скорошни мозъчни, гръбначни или очни хирургични интервенции, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или вероятни варици на хранопровода, на артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии
- Едновременно лечение с някое други антикоагулантни средства, напр. нефракциониран хепарин (UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), освен в специфични условията на промяна на антикоагулантното лечение (вж. точка 4.2), или когато UFH се подава в дози, необходими за поддържане на отворен централно венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта.
- Едновременно приложение с кетоконазол, циклоспорин, итраконазол и дронедарон, прилагани системно (вж. точка 4.5).

- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Пациенти с повишени чернодробни ензими > 2 ULN (горната граница на нормата) са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит за тази субпопулация от пациенти и следователно, при тази популация употребата на Pradaxa не се препоръчва).

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния с повишен риск от кървене и в ситуации с едновременна употреба на лекарства повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията с дабигатран етексилат, кръвоизлив може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане трябва да бъде извършен преглед за установяване мястото на кръвоизлива.

Фактори, като понижена бъбречна функция (30-50 ml/min CrCL), възраст над 75 години, ниско телесно тегло < 50 kg, или едновременно приложение със слаби до умерени P-гр инхибитори (напр. амиодарон, хинидин или верапамил) са свързани с повишени плазмени концентрации на дабигатран етексилат. (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Едновременната употреба с тикагрелор увеличава експозицията на дабигатран и може да покаже фармакодинамично взаимодействие, което може да доведе до повишен риск от кървене. (вж. точка 4.5).

В проучване за профилактика на мозъчен инсулт и системен емболизъм (SEE) при възрастни пациенти с NVAf, дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на големи гастроинтестинални (ГИ) кръвоизливи, което е статистически значимо за дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно. Този повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години). Употребата на ацетилсалицилова киселина (ASA), клопидогрел или нестероидни противовъзпалителни средства (НСВПС), както и наличието на езофагит, гастрит или гасторезофагеален рефлукс, увеличават риска от гастроинтестинално кървене. При тези пациенти с предсърдно мъждене трябва да се обмисли доза 220 mg дабигатран, приеман като капсула от 110 mg два пъти дневно, като се следват препоръките относно показанието в точка 4.2. За превенция на ГИ кървене се препоръчва да се обмисли прилагането на ИПП.

Рискът от кървене може да е повишен при пациенти, лекувани едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRIs) (вж. точка 4.5).

Препоръчва се строго клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) по време на целия срок на лечение, особено ако има комбинация на рискови фактори (вж. точка 5.1).

Таблица 1 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск. Моля, обърнете внимание и на противопоказанията в точка 4.3.

Таблица 1: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст \geq 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<p><u>Главни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Умерено бъбречно увреждане (30-50 ml/min CrCL) • Съвместно прилагане на P-гр инхибитор (някои P-гр инхибитори са противопоказани, вж. точка 4.3 и 4.5) <p><u>Второстепенни:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ниско телесно тегло (< 50 kg)
Фармакодинамични взаимодействия	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетилсалицилова киселина • НСПВС • Клопидогрел • SSRIs или SNRIs • Други лекарства, които могат да нарушат хемостазата
Заболвания / процедури с особен хеморагичен риск	<ul style="list-style-type: none"> • Вродени или придобити нарушения в коагулацията • Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти • Скорозна биопсия или голяма травма • Бактериален ендокардит • Езофагит, гастрит, гастроезофагеален рефлукс

Наличието на лезии, условия, процедури и / или фармакологично лечение (като НСПВС, тромбоцитни антиагреганти, SSRIs и SNRIs, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изискват внимателна оценка на съотношението полза-риск. Pradaxa трябва да се дава само ако ползата надвишава риска от кървене.

Pradaxa по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията. Въпреки това, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде от полза, за да се избегне прекомерно висока експозиция на дабигатран, при наличие на допълнителни рискови фактори. INR тестът е ненадежден при пациенти на Pradaxa, а са докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани. Тромбиново време чрез разреждане (dTT), екариново време на съсирване (ECT) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), могат да предоставят полезна информация, но тестовете не са стандартизирани и резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание (вж. точка 5.1).

Таблица 2 показва най-ниските прагове на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене (вж. точка 5.1)

Таблица 2: Най-ниски прагове на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	Показание	
		pVTEp ортопедична хирургия
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-пъти над горната граница]	No data	> 3
aPTT [x-пъти над горната граница]	> 1,3	> 2
INR	Не трябва да се провежда	Не трябва да се провежда

Пациенти, които развиват остра бъбречна недостатъчност трябва да преустановят приемането на Pradaxa (вж. точка 4.3.).

Съществуват ограничени данни при пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

Ако се появи силно кървене, трябва да се прекрати лечението и да се изследва причината за кървенето (вж. точка 4.9).

Лекарствени продукти, които могат увеличат риска от хеморагия, не трябва да се прилагат едновременно с Pradaxa или трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако стойностите на dTT, ECT или aPTT не надвишават ULN, според местните референтни стойности.

Взаимодействие с P-гр индуктори

Едновременно прилагане на P-гр индуктори (като рифампицин, жълт кантарион, (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да бъде избягвано (вж. точки 4.5 и 5.2).

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури съществува риск от кървене. По тази причина хирургичната интервенция може да наложи временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулациата. При пациенти с бъбречна недостатъчност клиърънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) ще спомогне да се определи дали все още има нарушение в хемостазата.

Предоперативна фаза

Таблица 3 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Таблица 3: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Прекратяване на дабигатран преди планирана хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥50- < 80	~ 15	2-3 дни предварително	1-2 дни предварително
≥ 30-< 50	~ 18	4 дни предварително	2-3 дни предварително (> 48 часа)

Ако се налага спешна интервенция, приемането на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратено. Хирургичната операция/интервенция трябва да бъде забавена, ако това е възможно, за след най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да бъде отложена, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията (за кардиоверзия вж. точка 4.2).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да минат най-малко 2 часа преди приемане на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

След инвазивна процедура или хирургична операция лечението с дабигатран етексилат трябва да се поднови веднага, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Съществуват ограничени данни за ефикасност и безопасност на дабигатран при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост

Няма данни за употребата на Pradaxa при пациенти, подложени на операция при фрактура на шийката на бедрената кост. Следователно лечението не се препоръчва.

Инфаркт на миокарда (SPAF)

Във фазата III проучване RE-LY (вж. точка 5.1) цялостната честота на миокарден инфаркт (МИ) е 0,82, 0,81 и 0,64% / година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение в относителния риск за дабигатран от 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от лечението, най-високият абсолютен риск от МИ се наблюдава в следните подгрупи, с еднакъв относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти ≥ 65 години и диабет или коронарна артериална болест на сърцето, пациенти с левокамерна фракция на изтласкване < 40 % и пациенти с умерено бъбречно увреждане. В допълнение по-висок риск от МИ се наблюдава при пациенти, едновременно приемащи ASA плюс клопидогрел или клопидогрел самостоятелно.

Инфаркт на миокарда (DVT/PE)

В трите активно контролирани проучвания, се съобщава по-висока честота на случаи на МИ при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемащи варфарин: 0,4% спрямо 0,2% в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II, и 0,8% спрямо 0,1% в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на МИ е 0,1% при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, и 0,2% при пациентите на плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (DVT/PE)

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от активно онкологично заболяване и DVT/PE.

Оцветители

Pradaxa твърди капсули съдържат оцветител сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат едновременно с Pradaxa: антикоагуланти, като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти, и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран, и сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От ограничените данни, събрани по време на фаза III проучване RE-LY, при пациенти с предсърдно мъждене е наблюдавано, че едновременната употреба с други перорални или парентерални антикоагуланти повишава честотата на голямо кървене приблизително с 2,5 пъти, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин, главно в ситуации, свързани с преминаване от единия антикоагулант към другия (вж. точка 4.3).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър (вж. точки 4.3)

Клопидогрел и ASA: От данните събрани по време на фаза III проучване RE-LY (вж. точка 5.1), е наблюдавано, че едновременната употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел, приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

Клопидогрел: Във фаза I проучване на млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на времето на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран, или инхибирането на тромбоцитната агрегация като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответната монотерапия. П доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са повишени с около 30-40% (вж. точка 4.4) (вж. също подточка ASA по-долу).

ASA: Ефектът от едновременното прилагане на дабигатран етексилат и ASA върху риска от кървене е

проучен при пациенти с предсърдно мъждене във проучване фаза II, при което е приложено рандомизирано съпътстващо приложение на ASA. Според резултатите, получени на базата на логистичен регресионен анализ, едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от кървене от 12% до 18% и 24% съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

НСПВС: Прилагани за краткосрочна предоперативна аналгезия, НСВПС не се свързват с повишен риск от кървене, когато са прилагани едновременно с дабигатран етексилат. При продължителна употреба НСВПС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. По тази причина, поради риска от хеморагия, особено при НСПВС с елиминационен полуживот > 12 часа, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.4).

НМХ: Едновременното приложение на НМХ, като еноксапарин и дабигатран етексилат не е специално проучвано. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg s.c. веднъж дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по-ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (еднократна доза от 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложението на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over effect) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата цитохром P450 и не са показали *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват съответни лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с транспортери

P-гр инхибитори

Дабигатран етексилат е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гр. Едновременната употреба на P-гр инхибитори (като амиодарон, верапамил, хинидин, кетоназол, дронедазон, кларитромицин и тикагрелор) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо строго клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се приема едновременно с мощни P-гр инхибитори. Коагулационният тест подпомага идентифицирането на пациентите с повишен риск от кървене, в резултат на повишена експозиция на дабигатран (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Следните силни P-гр инхибитори са противопоказани: кетоназол, циклоспорин, итраконазол и дронедазон за системно приложение (вж. точка 4.3). Прилагането на слаби до умерени P-гликопротеинови инхибитори трябва да става с повишено внимание (напр. амиодарон, хинидин, верапамил или тикагрелор) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кетоназол: кетоназол повишава тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран със 138 % и 135 %, съответно, след прилагане на еднократна перорална доза от 400 mg, и със 153 % и 149 %, съответно, след многократно перорално прилагане на 400 mg кетоназол веднъж дневно. Времето за достигане на пикова концентрация, полуживотът и средното резидентно време не се повлияват от кетоназол (вж. точка 4.4). Едновременното приложение със системно прилаган кетоназол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Дронедазон: При едновременното приложение на дабигатран етексилат и дронедазон, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно с около 2,4 пъти и 2,3 пъти (+136 % и 125 %), след многократно приложение на 400 mg дронедазон веднъж дневно и съответно с около 2,1 пъти и 1,9 пъти (+114 % и 87 %), след еднократна доза от 400 mg. Терминалният полуживот и

бъбречният клирънс на дабигатран не се повлияват от дронедарон. При приложението на едно- и многократни дози дронедарон 2 часа след приложение на дабигатран етексилат, повишенията на $AUC_{0-\infty}$ стойностите на дабигатран са съответно 1,3 пъти и 1,6 пъти. Едновременното приложение с дронедарон е противопоказано.

Амиодарон: Когато Pradaxa се прилага едновременно с еднократна перорална доза от 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно с около 60% и 50%. Механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4).

При пациенти лекувани за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa, приемана като 2 капсули от 75 mg два пъти дневно, ако те приемат едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.2). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с амиодарон и особено при поява на кървене, и то при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Хинидин: хинидин е бил прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до крайна доза 1000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган 2 пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, с или без хинидин на третия ден. $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили със средно 53 % и 56 %, съответно, след едновременното приложение с хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).

При пациенти лекувани за превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, дозата трябва да бъде намалена до 150 mg, приемана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg Pradaxa, ако те приемат едновременно дабигатран етексилат и хинидин (вж. точка 4.2). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с амиодарон и особено при поява на кървене, и то при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

Верапамил: Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил Стах и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).

Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приет един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на Стах с около 180% и на AUC с около 150%). Ефектът прогресивно намалява при приемане на формата с удължено освобождаване (увеличаване на Стах с около 90% и на AUC с около 70%) или при приемане на многократни дози верапамил (увеличаване на C_{max} с около 60% и на AUC с около 50%).

По тази причина се налага внимателно проследяване (наблюдаване за симптоми на кървене или анемия), когато се приема дабигатран едновременно с верапамил. При пациенти с нормална бъбречна функция след протезирането на тазобедрена или колянна става, приемащи дабигатран етексилат и верапамил едновременно, дозата на Pradaxa трябва да бъде намалена до 150 mg, приемана веднъж дневно като 2 капсули от 75 mg. При пациенти с умерено бъбречно увреждане и едновременно лечение с дабигатран етексилат и верапамил, трябва да се обсъди намаляване на дозата на Pradaxa до 75 mg дневно (вж. точки 4.2 и 4.4).

При пациенти с NVAF, лекувани за предотвратяване на инсулт и SEE и на DVT/PE, приемащи едновременно дабигатран етексилат и верапамил, дозата на Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приемани като една капсула 110 mg, два пъти дневно (вж. точка 4.2). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага в комбинация с верапамил и особено при поява на кървене, и то при пациенти с бъбречно увреждане в лека до умерена степен.

Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с верапамил и особено при поява на кървене, и то при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} с около 10% и на AUC с около 20%). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа (вж. точка 4.4).

Кларитромицин: Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC с около 19% и на C_{max} с около 15% без притеснение за клинична безопасност. Въпреки това при пациенти, приемащи дабигатран, не може да се изключи клинично свързано взаимодействие, когато се комбинира с кларитромицин. По тази причина внимателно проследяване е необходимо, когато дабигатран етексилат се комбинира с кларитромицин, и особено при възникване на кървене и по-специално при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Тикагрелор: Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 и 1,95 пъти (+73% и 95 %). След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 и 1,46 пъти (+56% и 46%), съответно за C_{max} и AUC.

Едновременното приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg (в стационарно състояние) повишава AUC_{t,ss} и C_{max,ss} на дабигатран 1,49 и 1,65 пъти (+49% и 65%) съответно, в сравнение с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на AUC_{t,ss} и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 и 1,23 пъти (+27% и 23%) в сравнение с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно. Този колеблив прием налага приложението на тикагрелор да започва с натоварваща доза.

Едновременното приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) със 110 mg дабигатран етексилат повишава регулираното AUC_{t,ss} и C_{max,ss} на дабигатран 1,26 и 1,29 пъти, съответно, сравнено с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно.

Следните P-гр инхибитори не са били клинично проучвани, но от получените *in vitro* резултати може да се очаква ефект, подобен на този при кетоконазол, итраконазол и циклоспорин, които са противопоказани (вж точка 4.3).

In vitro е установено, че степента на инхибиторен ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с установеното при силни P-гр инхибитори. На основание на тези данни, едновременното лечение с такролимус не се препоръчва.

Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на Pradaxa с позаконазол налага внимателно проследяване.

P-гр индуктори

Едновременното приложение на P-гр индуктор (като рифампицин, жълт кантарион (*Hipericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) се очаква да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Рифампицин: премедикация с изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със, съответно 65,5 и 67 %.

Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано друго повишение на бионаличността след допълнително 7-дневно приложение.

Други лекарствени продукти, повлияващи P-gp

Протеазните инхибитори, включително ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори повлияват P-gp (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с Pradaxa.

P-gp субстрат

Дигоксин: В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на Pradaxa и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Едновременно приложение със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане (SNRIs)

SSRIs и SNRIs са повишили риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.

Стомашно pH

Пантопразол: При едновременно приложение на Pradaxa и пантопразол, се наблюдава приблизително 30% намаление на площта под кривата на плазмената концентрация във времето за дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и едновременното лечение не изглежда да намалява ефикасността на Pradaxa.

Ранитидин: Приложението на ранитидин заедно с Pradaxa не оказва клинично значими ефекти върху степента на абсорбция на дабигатран.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Налице е ограничено количество данни относно употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Pradaxa не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Pradaxa.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета на женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти

върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pradaxa не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Общо 10 795 пациенти са лекувани в 6 контролирани изпитвания за превенция на VTE с поне една доза от проучвания лекарствен продукт. 6 684 от тях са лекувани със 150 mg или 220 mg Pradaxa дневно.

В пилотното проучване, изследващо превенцията на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, 12 042 пациента са били подложени на лечение с дабигатран етексилат. От тях 6 059 са лекувани със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, а 5 983 са получавали дози от 110 mg два пъти дневно.

В двете активно контролирани изпитвания за лечение при DVT/PE, RE-COVER и RE-COVER II, общо 2 553 пациенти са включени в анализа на безопасността за дабигатран етексилат. Всички пациенти са получили дози дабигатран етексилат от 150 mg два пъти дневно. Нежеланите лекарствени реакции за двете лечения – дабигатран етексилат и варфарин, са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин до преустановяване на парентералната терапия (период само за перорално лечение). Това включва всички нежелани лекарствени реакции, възникнали по време на лечението с дабигатран. Включени са всички нежелани лекарствени реакции, възникнали по време на лечението с варфарин, с изключение на реакциите, възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

Общо 2 114 пациенти са лекувани в активно контролираното изпитване за превенция на DVT/PE, RE-MEDY, и в плацебо-контролираното изпитване за профилактика на DVT/PE, RE-SONATE. Всички пациенти са получили дози дабигатран етексилат от 150 mg два пъти дневно.

Общо около 9% от пациентите лекувани за планирано протезиране на тазобедрена и колянна става (краткосрочно лечение до 42 дни), 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и SEE (дългосрочно лечение до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за DVT/PE, и 15% от пациентите, профилактирани за DVT/PE са получили нежелани реакции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са кървене, като цяло наблюдаващо се в приблизително 14% от пациентите, лекувани краткосрочно за планирано протезиране на тазобедрена и колянна става, 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и SEE, и 14,4% от пациентите, лекувани за остра форма на DVT/PE. Освен това, е имало случаи на кървене при 19,4% от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-MEDY, и 10,5% от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-SONATE.

Тъй като популациите от пациенти, лекувани за трите показания не са сравними и хеморагичните събития обхващат няколко системно-органични класа (SOC), обобщеното описание на големите хеморагични събития и на всякакви хеморагични събития е разпределено според показанието и дадено в таблици 5, 6, 7, 8 и 9 по-долу.

Въпреки че е ниска по честота при клинични проучвания, може да настъпи голяма или тежка хеморагия, която независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори фатален изход.

Списък на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Таблица 4 показва нежеланите реакции, установени от първичните проучвания на превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става, проучването за превенция на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, и проучванията за лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE, групирани по системо-органи класове (SOC) и по честота с използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата).

Таблица 4: Нежелани реакции

SOC / Предпочитан термин	Първична превенция на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става	Превенция на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Нечести	Чести	Нечести
Понижение на хемоглобина	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Редки	Нечести	Редки
Понижение на хематокрита	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система			
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести	Нечести	Нечести
Обрив	Редки	Нечести	Нечести
Пруритус	Редки	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки	Редки
Ангиоедем	Редки	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Вътречерепна хеморагия	Редки	Нечести	Редки
Съдови нарушения			
Хематом	Нечести	Нечести	Нечести
Хеморагия	Редки	Нечести	Нечести
Кръвотечение от оперативната рана	Нечести	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	Нечести	Чести	Чести
Хемофтиза	Редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Стомашно-чревна хеморагия	Нечести	Чести	Чести
Абдоминална болка	Редки	Чести	Нечести
Диария	Нечести	Чести	Нечести
Диспепсия	Редки	Чести	Чести
Гадене	Нечести	Чести	Нечести

Ректална хеморагия	Нечести	Нечести	Чести
Хемороидална хеморагия	Нечести	Нечести	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Редки	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Редки	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести	Нечести
Дисфагия	Редки	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения			
Нарушена чернодробна функция/ Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести	Нечести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Нечести	Редки	Нечести
Хипербилирубинемия	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Кожни кръвоизливи	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Хемартроза	Нечести	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Нечести	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки	Редки	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки	Редки
Кървав секрет	Редки	-	-
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Травматична хеморагия	Нечести	Редки	Нечести
Хеморагия на мястото на разреза	Редки	Редки	Редки
Постпроцедурен хематом	Нечести	-	-
Постпроцедурна хеморагия	Нечести	-	-
Постоперативна анемия	Редки	-	-
Постпроцедурна секреция	Нечести	-	-
Секреция от оперативната рана	Нечести	-	-
Хирургически и медицински интервенции			
Дренаж на оперативната рана	Редки	-	-
Постпроцедурен дренаж	Редки	-	-

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия (pVTEp ортопедична хирургия)

Кървене

Таблица 5 показва броя (%) на пациентите с кървене като нежелана лекарствена реакция по време на периода за лечение в две основни клинични проучвания за превенция на VTE в зависимост от дозата.

Таблица 5: Брой (%) пациенти с кървене, като нежелана лекарствена реакция

	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно N (%)	Еноксапарин N (%)
Лекувани пациенти	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Големи хеморагии	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Всякакви хеморагии	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Определението за големи хеморагии като нежелани лекарствени реакции в проучванията RE-NOVATE И и RE-MODEL са както следва:

- фатална хеморагия
- клинично явна хеморагия, надвишаваща очакваното и асоциирана с $\geq 20\text{g/l}$ (съответства на 1,24 mmol/l) спад на хемоглобина над очакваното
- клинично явна хеморагия, надвишаваща очакваното и водеща до трансфузия на ≥ 2 единици тромбоцитна маса или кръв над очакваното
- симптоматична ретроперитонеална, интракарнеална, интраокуларна или интраспинална хеморагия
- хеморагия, изискваща прекратяване на лечението
- хеморагия, водеща до повторна операция

Изисква се обективно изследване за ретроперитонеалното кървене (ултразвук или компютърна томография (КТ)), а за интракраниалното и интраспиналното кървене (КТ или ЯМР).

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Кървене

Таблица 6 показва хеморагичните събития разпределени като големи и всякакви хеморагии в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 6: Хеморагични събития в проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голяма хеморагия	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Интракарниална хеморагия	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
ГИ хеморагия	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Фатална хеморагия	26 (0,19%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Малка хеморагия	1,566 (13,16%)	1,787 (14,85%)	1,931 (16,37%)
Всякаква хеморагия	1,759 (14,74%)	1,997 (16,60%)	2,169 (18,39%)

Голямата хеморагия се дефинира като отговаряща на един или повече от следните критерии :
Хеморагия, асоциирана с $\geq 20\text{g/l}$ спад на хемоглобина или водеща до трансфузия на ≥ 2 единици
тромбоцитна маса или кръв.

Симптоматична хеморагия в критична зона или орган : интраокуларна, интракарнеална,
интраспинална или интрамускулна с компартмент синдром, ретроперитонеална, интра-артикуларна
или перикардиална хеморагия.

Големите хеморагии са класифицирани като животозастрашаващи, ако отговарят на един или
няколко от следните критерии:

Фатална хеморагия; симптоматична интракарниална хеморагия; понижение на хемоглобина до най-
малко 50 g/l ; трансфузия на най-малко 4 единици кръв или PACKED CELLS; хеморагия, асоциирана с
хипотония , изискваща употребата на интравенозни инотропни лекарствени продукти; хеморагия,
изискваща хирургична интервенция.

В рандомизирано проучване, при пациентите, приемали дабигатран етексилат 110 mg два пъти
дневно или 150 mg два пъти дневно е съществувал по-нисък риск от животозастрашаваща хеморагия
и интракарниална хеморагия, в сравнение с тези, приемали варфарин [$p < 0,05$]. И двете концентрации
на дабигатран етексилат са имали статистически значим по-нисък общ хеморагичен риск . При
пациентите, приемали рандомизирано 110 mg два пъти дневно дабигатран етексилат съществувал
значително по-нисък риск от големи хеморагии в сравнение с варфарин (рисково съотношение $0,81$
[$p = 0,0027$]). При пациентите приемали рандомизирано дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно
е съществувал значително по-голям риск от ГИ кръвене в сравнение с варфарин (рисково
съотношение 1.48 [$p = 0,0005$]). Този ефект е наблюдаван главно при пациенти ≥ 75 години.
Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенция на инсулт и SEE и понижен риск от
интракарниална хеморагия в сравнение с варфарин се запазва при индивидуалните субгрупи, напр.
бъбречно увреждане, възраст, едновременна употреба на лекарствени продукти като напр.
антитромботици или P-гр инхибитори. Докато някои субгрупи от пациенти са застрашени от
повишен риск от голяма хеморагия, когато са лекувани с антикоагулант, повишеният риск от
кръвене при дабигатран етексилат е свързан с ГИ хеморагия, обикновено наблюдавана през първите
3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) и превенция на рецидивиращи DVT и PE при възрастни (DVT/PE)

В таблица 7 са посочени данни за хеморагични събития от обобщените основни проучвания RE-
COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на дълбока венозна тромбоза (DVT) и
белодробен емболизъм (PE). В сборните проучвания, първичните крайни точки за безопасност по
отношение на значително кръвене, значително или клинично значимо кръвене и всякакво кръвене са
значително по-малко в сравнение с варфарин при номинално алфа ниво от 5% .

Таблица 7: Хеморагични събития в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риск спрямо варфарин (95% CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	
Значителни хеморагични събития	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Значително ГИ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Живото-застрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Случаи на значително кървене/клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Всякакво ГИ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Хеморагичните събития при двете лечения са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период само на перорално лечение). Това включва всички хеморагични събития, възникнали по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички хеморагични събития, възникнали по време на терапията с варфарин, освен онези, които са възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

Определението за значителни хеморагични събития (MBEs) е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза. Хеморагично събитие е класифицирано като MBE, ако отговаря на поне един от следните критерии:

- Кървене с летален изход
- Симптоматично кървене в жизненоважна област или орган, като интракраниална, интраспинална, интраокуларна, ретроперитонеална, интраартикуларна или перикардна хеморагия, или интрамускулна хеморагия с компартмент синдром. За да бъде класифицирано кървенето в жизненоважна област или орган като MBE, то трябва да бъде свързано със симптоматична клинична проява
- Кървене, причиняващо спад в нивото на хемоглобин с 20 g/L (1,24 mmol/L) или повече, или водещо до преливане на 2 или повече единици пълноценна кръв или еритроцитна маса.

В таблица 8 са посочени данни за хеморагични събития в основното проучване RE-MEDY, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE). Някои хеморагични събития (MBEs/CRBEs; всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат в сравнение с тези, приемали варфарин.

Таблица 8: Хеморагични събития в проучване RE-MEDY, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Значителни хеморагични събития	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да бъде изчислен*
Значително ГИ кървене	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да бъде изчислен*
Живото-застрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Не може да бъде изчислен*
Случаи на значително кървене/клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакво ГИ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

Определението за МВЕ е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза, както е описано при RE-COVER и RE-COVER II.

В таблица 9 са посочени данни за хеморагични събития в основното проучване RE-SONATE, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE). Степента на комбиниране на МВЕs/CRBEs и всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали плацебо, в сравнение с тези, приемали дабигатран.

Таблица 9: Хеморагични събития в проучване RE-SONATE, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95% CI)
Лекувани пациенти	684	659	
Значителни хеморагични събития	(0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Значително ГИ кървене	2 (0,3%)	0	Не може да бъде изчислен *
Живото-застрашаващо кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Случаи на значително кървене/клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Всяква хеморагия	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Всякакво ГИ кървене	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие при което и да е от леченията

Определението за МВЕ е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и

хемостаза, както е описано при RE-COVER и RE-COVER II .

Миокарден инфаркт

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, при които има един или повече рискови фактори (SPAF)

В проучването RE-LY, в сравнение с варфарин , годишната честота на миокарден инфаркт за дабигатран етексилат се увеличава от 0,64 % (варфарин) до 0,82 % (дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно) / 0,81 % (дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно) (вж. точка 5.1).

Лечение на DVT и PE и профилактика на рецидивираща DVT и PE при възрастни (DVT/PE).

В трите активно контролирани проучвания е съобщена по-висока честота на МИ при пациентите, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с пациентите, приемали варфарин: 0,4% спрямо 0,2% в краткосрочните проучвания RECOVER и RECOVER II, и 0,8% спрямо 0,1% в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, в което се сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на МИ е 0,1% при пациентите, приемали дабигатран етексилат и 0,2% при пациентите, които са приемали плацебо (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (DVT/PE)

В клиничното проучване 1160.88 общо 9 пациенти в юношеска възраст (от 12 до под 18 години) с диагностицирана първична DVT, са приемали първоначално перорална доза от дабигатран етексилат от 1,71 ($\pm 10\%$) mg/kg телесно тегло.

Според резултатите за концентрациите на дабигатран, определени от теста с калибрирано тромбиново време чрез разреждане и клиничните оценки, дозата е коригирана до прицелната доза от 2,14 ($\pm 10\%$) mg/kg телесно тегло от дабигатран етексилат. По време на лечението 2 (22,1%) пациенти са имали свързани леки нежелани реакции (гастрозофагеален рефлукс/ коремна болка, дискомфорт в корема) и 1 (11,1%) пациент е имал несвързана сериозна нежелана реакция (рецидивиращ VTE на крака) в периода след лечението повече от 3 дни след спиране приема на дабигатран етексилат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат, надхвърлящи препоръчаните дози, излагат пациента на повишен риск от хеморагия.

При съмнение за предозиране, провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай са предприети допълнителни мерки –напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с Pradaxa. Няма антидот на дабигатран. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да бъде преустановено, а източникът на кървене – проучен. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. По преценка на лекуващия лекар трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

Може да се обмисли прилагане на концентрати на активиран протромбинов комплекс (напр. FEIBA) или рекомбинантен фактор VIIa, или концентрати на коагулационни фактори II, IX и X. Има някои

експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибунд тромбоемболизъм са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените лекарствени продукти с обратимо действие. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли прилагането на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дълго-действащи антитромботични лекарства. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

В зависимост от местните възможности, трябва да се обмисли консултация със специалист в случай на голямо кървене.

Тъй като свързването с протеини е слабо, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07.

Дабигатран етексилат е нискомолекулно предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, инхибирането му предотвратява образуването на съсирек. Дабигатран инхибира също свободния тромбин, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

In-vivo и *ex-vivo* проучвания при животни демонстрират антитромботна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ, както и аРТТ.

Тестът с калибрирано ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмените концентрации на дабигатран.

ЕСТ може да осигури директна оценка за активността на директните тромбинови инхибитори.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, достигната с дабигатран. Обаче, аРТТ тестът има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Високи стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценка на риска от кървене, т.е. над 90^{мг}

персентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на aPTT, може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Първична превенция на венозен тромбоемболизъм при ортопедична хирургия (pVTEp ортопедична хирургия)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация (след 3 ден) на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (т.е. 24 часа след доза дабигатран 220 mg), е средно около 22,0 ng/ml, в граници 13-35,7 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти персентил).

При пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно за профилактика на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става,

- 90-ият персентил на най-ниските плазмени концентрации на дабигатран е 67 ng/ml, (20-28 часа след приема на предишната доза) (вж. точки 4.4 и 4.9),
- 90-ият персентил на най-ниските стойности на aPTT (20-28 часа след приема на предишната доза) е 51 секунди, което е 1,3 пъти над горната граница на нормата.

ЕСТ не е измервано при пациенти, лекувани с 220 mg дабигатран етексилат веднъж дневно, за профилактика на VTE след протезиране на тазобедрена или колянна става.

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори (SPAF)

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти персентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена сутрин в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерна доза дабигатран 150 mg), е средно около 91,0 ng/ml, в граници 61.0-143 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти персентил).

При пациенти с NVAF, лекувани за профилактика на инсулт и системен емболизъм (SEE) със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90-ия персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран, (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойностите на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти над горната граница на нормата, се отнасят до наблюдавания 90-персентил на удължаване на ЕСТ от 103 секунди,
- най-ниски стойности на aPTT, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на aPTT с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза) са отразени на 90-ия персентил от наблюдението.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE).

При пациенти, лекувани за DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерна доза дабигатран етексилат 150 mg), е 59,7 ng/ml, в граници 38,6-94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти до 75-ти персентил). При лечението на DVT и PE с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият персентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран, (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойностите на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти персентил на удължаване на ЕСТ от 74 секунди
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за профилактика на рецидивираща DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Етнически произход

Не се наблюдават клинично значими етнически разлики между пациентите от европеидната раса, с афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинични изпитвания върху профилактиката на венозен тромбоемболизъм (VTE) след протезиране на големи стави

Пациенти, подложени на планова голяма ортопедична операция в 2 големи рандомизирани, паралелно-групови, двойнослепи, доза-потвърждаващи проучвания (при едното – протезиране на колянната става, а при другото – на тазобедрената става), получават Pradaxa 75 mg или 110 mg 1-4 часа след операцията, а след това по 150 или 220 mg веднъж дневно при гарантирана хемостаза или 40 mg еноксапарин в деня преди операцията, а след това – веднъж дневно.

В изпитването RE-MODEL (колянна протезиране) лечението продължава 6-10 дни, а в изпитването RE-NOVATE (протезиране на тазобедрената става) – 28-35 дни. Общият брой лекувани пациенти е съответно 2 076 (колянна става) и 3 494 (тазобедрена става).

Съчетанието от общата смъртност поради VTE (включително белодробен емболизъм, проксимален и дистален дълбок венозен тромбоемболизъм – симптомен или асимптомен, установен чрез рутинна венография) и смъртността поради всякакви причини представлява първична крайна точка и на двете проучвания. Съчетанието от голям VTE (включително белодробен емболизъм и проксимален дълбок венозен тромбоемболизъм – симптомен или асимптомен, установен чрез рутинна венография) и смъртност поради VTE представлява вторична крайна точка и се счита, че има по-голямо клинично значение.

Резултатите от двете изпитвания показват, че антитромбозния ефект на Pradaxa 220 mg и 150 mg не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 10). По-добри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин (таблица 10).

Клиничните проучвания са проведени при пациенти със средна възраст > 65 години.

Няма разлики в данните за ефикасност и безопасност между мъже и жени във фаза 3 клинични проучвания.

В изследваната популация на RE-MODEL и RE-NOVATE (5 539 лекувани пациенти), 51% имат придружаваща хипертония, 9% имат придружаващ диабет, 9% имат придружаващо заболяване на коронарната артерия и 20% имат анамнеза за венозна недостатъчност. Нито едно от тези заболявания не показват въздействие върху ефектите на дабигатран за VTE превенция и честотата на кръвене.

Данните за голям VTE и смъртността поради VTE са хомогенни по отношение на първичните крайни точки за ефикасност и са показани в Таблица 10.

Данните за общата смъртност поради VTE и за смъртността поради всякакви причини са показани в Таблица 11.

Данните за установените големи хеморагични инциденти са показани в Таблица 12 по-долу.

Таблица 10: Анализ на случаите на голям VTE и смъртност поради VTE през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	909	888	917
Честота (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,78	1,09	
95% CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	506	527	511
Честота (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,73	1,08	
95% CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Таблица 11: Анализ на общата смъртност поради VTE и на смъртността поради всякакви причини през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	880	874	897
Честота (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,9	1,28	
95% CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	503	526	512
Честота (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Коефициент на риска спрямо еноксапарин	0,97	1,07	
95% CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Таблица 12: Големи хеморагични събития в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

Изпитване	Дабигатран етексилат 220 mg веднъж дневно	Дабигатран етексилат 150 mg веднъж дневно	Еноксапарин 40 mg
RE-NOVATE (тазобедрена става)			
Бр. лекувани пациенти	1 146	1 163	1 154
Големи хеморагични събития (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (коляно)			
Бр. лекувани пациенти	679	703	694
Големи хеморагични събития (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с NVAF с един или повече рискови фактори

Клиничните данни за ефикасността на дабигатран етексилат са резултат от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – мултицентрово, мултинационално, рандомизирано паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и SEE. Първичната цел на проучването е да определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин при понижаването на обединената крайна цел на инсулт и SEE. Също така е анализирано и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и среден CHADS₂ сбор от 2,1 са получили рандомизирано дабигатран етексилат. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70% от европейден произход и 16% от азиатски произход. При пациентите, получавали варфарин, средния процент на времето в терапевтичния обхват (TTR) (INR 2-3) е бил 64,4 % (средно TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при дози 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от варфарин при превенция на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, с понижен риск от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Нивата на голямо кървене при тази доза са сравними с варфарин. Нивата на голямо кървене при тази доза са сравними с варфарин. Честотите на миокарден инфаркт са леко повишени при дабигатран етексилат 110 mg 2 пъти дневно и 150 mg 2 пъти дневно в сравнение с варфарин (hazard ratio 1,29; p=0,0929 и hazard ratio 1,27; p=0,1240, съответно). С подобряване на проследяването на INR, наблюдавани ползи с дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват.

Таблицы 13-15 показват подробно ключовите резултати в цялата популация:

Таблица 13: Анализ на първото събитие - инсулт или SEE (първична крайна точка) по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или SEE			
Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Превъзходство p стойност	p = 0,2721	p = 0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 14: Анализ на първия инцидент на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,01)	187 (1,59)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
р-стойност	0,3553	0,0001	
SEE			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
р-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
р-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
р-стойност	0,0001	<0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 15: Анализ на смъртност и на кардиоваскуларна смъртност по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
р-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,90 (0,7; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
р-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблицы 16-18 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в съответните субпопулации:

За първичната крайна точка инсулт и SEE не бяха идентифицирани субгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност, и др.) с различен рисков коефициент в сравнение с варфарин.

Таблица 16: Рисков коефициент и 95% CI за инсулт/SEE при субгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у варфарин
Възраст(години)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ и < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ and < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ and < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

За първичната крайна точка за опасност от голямо кървене имаше взаимодействие на ефекта от лечението и възрастта. Относителният риск от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличаваше с възрастта. Относителният риск беше най-висок при пациенти ≥ 75 години.

Едновременната употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел, приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Нямаше значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти със субгрупите на бъбречната функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 17: Рисков коефициент и 95% CI за големи хеморагии по субгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ и < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ и < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ и < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Употреба наASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,88 (0,56; 1,37)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (дългосрочно, мултицентрово разширено изпитване на лечението с дабигатран, при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на изпитването RE-LY (RELY-ABLE) осигурява допълнителна информация за безопасността при кохорта пациенти, които са продължили да приемат дабигатран етексилат, в същата доза, определена в изпитването RE-LY. За изпитването RELY-ABLE са избрани пациенти, които по времето на последната им визита от изпитването RE-LY не са прекъснали лечението за

постоянно. Включените пациенти са продължили да приемат същата двойно сляпа доза дабигатран етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за период до 43 месеца, като продължение след RE-LY (обща средна продължителност RE-LY + RELY-ABLE, 4.5 години). Подбрани са 5897 пациенти, които представляват 49 % от пациентите първоначално, рандомизирано определени да приемат дабигатран етексилат в RE-LY и 86 % от избраните пациенти в RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години от лечението в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RE-LY + RELY-ABLE) профилът на безопасност на дабигатран етексилат в дългосрочен план е потвърден за двете изпитвани дози 110 mg два пъти дневно. и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови констатации, свързани с безопасността. Степените на изходни събития, включително голямо кървене и други събития на кървене съответстват на тези, наблюдавани в RE-LY.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pradaxa във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на тромбоемболични събития при одобрените показания (вж т. 4.2 за информацията относно педиатрична употреба).

Етнически произход (SPAF)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия сред пациентите от европейден, афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинична ефикасност и безопасност (лечение на DVT/PE)

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) при възрастни пациенти (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са проучвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, проучвания с повтарящо се лечение и паралелни групи RE-COVER и RE-COVER II. В тези проучвания се сравнява дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при пациенти с остра DVT и/или PE. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилат има не по-малка ефикасност от варфарин при намаляване възникването на първичната крайна цел, която представлява комбинацията от рецидивираща симптоматична DVT и/или PE и свързаните смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II общо 5 153 пациенти са рандомизирани и 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксираната доза от дабигатран е 174,0 дни без проследяване на коагулацията. Пациентите, рандомизирани за прием на варфарин, са в терапевтичен интервал (INR 2,0 до 3,0) средно 60,6% от времето.

Изпитванията показаха, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от лечението с варфарин (не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 % за разлика в риска и 2,75 за коефициент на риска).

Таблица 18: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращ и симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риск спрямо варфарин (95% CI)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторични крайни точки		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% CI	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95% CI	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматичен PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% CI	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Свързана с VTE смърт	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% CI	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% CI	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Етнически произход (лечение на DVT/PE)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия между пациенти от бялата раса, от афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Педиатрична популация (лечение на DVT/PE)

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за подаване на резултатите от проучванията на Pradaxa във всички подгрупи от педиатричната популация при лечението на DVT/PE (за информация относно употребата при деца вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран етексилат, прилаган два пъти дневно в продължение на три последователни дни (общо 6 дози) след края на стандартна антикоагулантна терапия са проучвани в отворено проучване на безопасността и поносимостта при 9 юноши (на възраст от 12 до под 18 години) със стабилна форма на заболяването. Всички пациенти са приели начална перорална доза дабигатран етексилат от 1,71 (\pm 10%) mg/kg (80% от дозата при възрастни от 150 mg/70 kg, адаптирана спрямо теглото на пациента). Според концентрацията на дабигатран и резултатите от клиничните оценки, впоследствие дозата е променена на прицелната доза от 2,14 2.14 (\pm 10 %) mg/kg дабигатран етексилат (100 % от дозата при възрастни, адаптирана спрямо теглото на пациента). Изглежда, че този малък брой пациенти в юношеска възраст са понесли дабигатран етексилат под формата на капсули, като е имало само три леки и преходни нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, съобщени при двама пациенти. Въз основа на сравнително ниската експозиция, след 72 часа коагулацията (предполагаема най-ниска концентрация на дабигатран в стационарно състояние или в условия, близки до него) е едва слабо удължена – максимално 1,6 пъти за aPTT, 1,86 пъти за ECT и 1,36 пъти за Hemosclot[®] TT (Anti-FIIa). Плазмените концентрации на дабигатран, наблюдавани на 72-ия час са сравнително ниски – между 32,9 ng/mL и 97,2 ng/mL при крайните дози между 100 mg и 150 mg (gMean дозо-нормализирана плазмена концентрация на дабигатран от 0,493 ng/mL/mg).

Клинична ефикасност и безопасност (профилактика на DVT/PE)

Профилактика на рецидивираща дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) при възрастни (профилактика на DVT/PE)

Две рандомизирани, двойно-заслепени проучвания в паралелни групи са проведени при пациенти с предходна антикоагулантна терапия. В проучването RE-MEDY, контролирано с варфарин, са включени пациенти, предходно лекувани в продължение на 3 до 12 месеца, които се нуждаят от допълнително антикоагулантно лечение, а плацебо-контролираното проучване RE-SONATE, включва пациенти, предходно лекувани в продължение на 6 до 18 месеца с инхибитори на Витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR – 2,0-3,0) при продължително лечение и профилактика на рецидивираща симптоматична DVT и/или PE. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани и 2 856 са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат варира от 6 до 36 месеца (средно – 534,0 дни). Пациентите, лекувани с варфарин, са в терапевтичен диапазон (INR 2,0-3,0) средно 64,9 % от времето.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от варфарин (не по-малка ефективност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 19: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1 430	1 426
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	1,44 (0,78, 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти, при които е възникнало събитие към 18-ия месец	22	17
Кумулативен риск към 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% CI		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % CI	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % CI	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматичен PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % CI	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Свързана с VTE смърт	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % CI	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смърт по всякаква причина	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % CI	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо при профилактиката на рецидивиращи симптоматични DVT и/или PE при пациенти, преминали предходно лечение от 6 до 18 месеца с антагонисти на Витамин К (ВКА). Планираното лечение е дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно в продължение на 6 месеца, без необходимост от наблюдение.

Проучването RE-SONATE показва превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо по отношение профилактиката на събития с рецидивиращи симптоматични DVT/PE, в т.ч. смърт по необясними причини, с понижаване на риска от 5,6% до 0,4% (намаление на относителния риск 92 % базирано на коефициента на риск) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и на всички вторични крайни точки показаха превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо.

Проучването включва 12-месечно проследяване за наблюдение след края на лечението. След прекратяване на прилагането на изпитваното лекарство, ефектът се запазил до края на периода на проследяване, което показва поддържане на ефекта от първоначалното лечение с дабигатран етексилат. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването събитията с VTE при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9% спрямо 10,7% в групата с плацебо (коефициент на риска 0,61 (95% ДИ 0,42,0,88) $p = 0,0082$).

Таблица 20: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% CI)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% CI	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Симптоматична DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% CI	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматичен PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% CI	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Свързана с VTE смърт	0 (0)	0 (0)
95% CI	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)
95% CI	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95% CI	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Етнически произход (профилактика на DVT/PE)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия между пациенти от бялата раса, от афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход.

Педиатрична популация (профилактика на DVT/PE)

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за подаване на резултатите от изпитванията с Praxa при всички подгрупи от педиатричната популация за профилактика на DVT/PE (за информацията относно употребата при деца вж. точка 4.2).

Клинични изпитвания за профилактика на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече случаи на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния постоперативен период, масивните кръвоизливи са се проявявали основно като следоперативен хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-ия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. т. 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 6,5%.

След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5-2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради някои фактори, като например анестезия, стомашно-чревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75 % в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулна обвивка от хипромелоза (HPMC). Целостта на капсулите от HPMC винаги трябва да бъде запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат. Следователно, пациентите трябва да бъдат съветвани да не отварят капсулите и да не приемат пелетите самостоятелно (например чрез поръсване върху храна или с напитки) (вж точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34-35%), независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60-70 литра превишава общия обем на телесните течности, което означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение.

C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето са пропорционални на дозата.

Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден краен полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот от около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 21.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след еднократна интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза, произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. След 168 часа общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза.

Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкурониди. Съществуват 4 позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменена форма с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на

скоростта на гломерулна филтрация.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

Във фаза I проучване експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 2,7 пъти по-висока при доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 – 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10 - 30 ml/min), експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът приблизително 2 пъти по-дълъг от наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 21: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL,) [ml/min]	gMean (gCV%; граници) полуживот [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)

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50% до 60% от концентрацията на дабигатран. Количеството на лекарството, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е била засегната от процедурата.

Медианата на CrCL in RE-LY е 68,4 ml/min. Почти половината (45,8%) от RE-LY пациентите имат CrCL > 50 - < 80 ml/min. Пациентите с бъбречно увреждане в умерена степен (CrCL между 30 - 50 ml/min) имат средно 2,29-пъти и 1,81-пъти по-висока плазмена концентрация преди и след приемане на дозата на дабигатран в сравнение с пациенти без нарушение на бъбречната функция (CrCL ≥ 80 ml/min).

Медианата на CrCl в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. При 21,7% от пациентите е имало бъбречно увреждане в лека степен (CrCl > 50 - <80 ml/min) и при 4,5 % от тях –бъбречно увреждане в умерена степен (CrCl между 30 и 50 ml/min). Пациентите с бъбречно увреждане в лека и умерена степен са имали в стационарно състояние съответно 1,8 пъти и 3,6 пъти средно по-високи плазмени концентрации преди приложение на дозата от дабигатран в сравнение с пациентите с CrCl > 80 ml/min. Сходни стойности на CrCl са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCl в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE са съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. При 22,9% и 22,5% от пациентите стойностите на CrCl са >50 и <80 ml/min, а при 4,8% от тях CrCl е между 30 и 50 ml/min в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE.

Пациенти в старческа възраст:

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при пациенти в старческа възраст показват увеличение от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Ефектът на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърден от проучването RE-LY с около 31% по-високо ниво на най-ниската концентрация за индивиди ≥ 75 години и с около 22% по-ниско ниво на най-ниската концентрация при индивиди < 65 години в сравнение с индивиди между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран са около 20% по-ниски при пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8%) от индивидите са в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с телесно тегло ≤ 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

Експозицията на активното вещество в първоначалните проучвания за превенция на VTE е около 40% до 50% по-висока при пациенти от женски пол, но не се препоръчва корекция на дозата. При пациентите с предсърдно мъждене, пациентите от женски пол са имали средно 30% по-високи стойности на най-ниска и пост-дозова концентрация. Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Фармакокинетични взаимодействия

Предлекарството дабигатран етексилат, а не дабигатран, е субстрат на ефлуксияния транспортерен P-gp. По тази причина са направени изследвания върху едновременната употреба с инхибитори на Pgp транспортери (амиодарон, верапамил, кларитромицин, хинидин, дронедарон тикагрелор и кетоконазол), както и с индуктори (рифампицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

In vitro проучвания за взаимодействие не показват инхибиране или индуциране на главните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания с участието на здрави доброволци, които не показват взаимодействие между това лечение и следните лекарствени продукти: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с транспортния P-gp) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани в изпитвания за токсичност на многократните дози, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Ефект върху женската репродуктивност е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

Дългосрочните токсикологични проучвания при плъхове и мишки не показаха данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози от 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част от дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

- Винена киселина
- Арабска гума
- Хипромелоза
- Диметикон 350
- Талк
- Хидроксипропилцелулоза

Състав на капсулата

- Карагенан
- Калиев хлорид
- Титанов диоксид
- Индигокармин (E132)
- Сънсет жълто (E110)
- Хипромелоза

Черно печатно мастило

- Шеллак
- Черен железен оксид (E172)
- Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка: 3 години

След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да се използва до 4 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка, съдържаща 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули, групова опаковка, съдържаща 3 опаковки от 60 x 1 твърди капсули (180 твърди капсули) и групова опаковка, съдържаща 2 опаковки от 50 x 1 твърди капсули (100 твърди капсули) в перфорирани алуминиеви еднодозови блистери. Картонени опаковки, съдържащи 6 блистерни ленти (60 x 1) в перфорирани алуминиеви еднодозови бели блистери. Блистерът се състои от алуминиево фолио от горната страна, обвито с кополимери на поливинилхлоридвинилацетат акрилат (PVACAC) в контакт с продукта и алуминиево фолио от долната страна, обвито с поливинилхлорид (PVC) в контакт с продукта.

Полипропиленова бутилка, съдържаща 60 твърди капсули, с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При изваждане на Pradaха капсули от блистерната опаковка трябва да бъдат спазвани следните указания:

- Твърдите капсули трябва да бъдат извадени чрез отлепване на задното фолио на блистерната карта.
- Твърдите капсули не трябва са бъдат изваждани през блистерното фолио.
- Блистерното фолио трябва да бъде обелвано само когато е необходимо да се приеме твърда капсула.

При изваждане на твърда капсула от бутилката, моля спазвайте следните указания:

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 2008 г.
Дата на последно подновяване: 17 Януари 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (dabigatran etexilate) (като мезилат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 4 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Капсули със светлосиня непрозрачна капачка и непрозрачно тяло с кремав цвят и размер 0, напълнено с жълтеникави пелети. Капачката е шампована със символа на компанията Boehringer Ingelheim, а тялото – с “R150”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на мозъчен инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) с един или повече рискови фактори, като предшестващ мозъчен инсулт или преходна исхемична атака (TIA); възраст ≥ 75 години; сърдечна недостатъчност (клас по NYHA \geq II); захарен диабет; хипертония.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и профилактика на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (при SPAF, DVT/PE)

Превенция на мозъчен инсулт и SEE при възрастни пациенти с NVAF, при които има един или повече рискови фактори (SPAF)

Препоръчаната дневна доза Pradaxa е 300 mg, приети под формата на една капсула от 150 mg два пъти дневно. Лечението трябва да бъде дългосрочно.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE), както и превенция на рецидиви на DVT и PE при възрастни пациенти (DVT/PE).

Препоръчителната дневна доза от Pradaxa е 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно, след лечение с парентерален антикоагулант в продължение на най-малко 5 дни. Продължителността на лечението трябва да се определя индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене (вж. точка 4.4). Краткосрочно лечение (най-малко 3 месеца) трябва да се провежда при наличие на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична операция, травма, обездвижване), а по-продължително лечение – при трайни рискови фактори или идиопатична DVT или PE.

SPAF, DVT/PE

За следните групи препоръчителната дневна доза е 220 mg Pradaxa, приемана по една капсула от 110 mg два пъти дневно:

- Пациентите на възраст 80 или повече години
- Пациентите, които приемат едновременно верапамил

За следните групи трябва да бъде избрана дневна доза Pradaxa 300 mg или 220 mg, базирайки се на индивидуалната оценка на тромбоемболичния риск и риска от кървене:

- Пациенти, на възраст между 75-80 години
- Пациенти с бъбречно увреждане в умерена степен
- Пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс
- Други пациенти с повишен риск от кървене

За DVT/PE, препоръката за прилагане на Pradaxa в доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно, се основава на резултатите от фармакокинетични и фармакодинамични анализи и не е проучвана при тези клинични условия.

Допълнително вижте точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2, по долу.

В случай на непоносимост към дабигатран, пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират веднага с лекуващия си лекар, за да бъде предприето приемливо алтернативно лечение за превенция на мозъчен инсулт и SEE, асоциирани с неклапно предсърдно мъждене, или за DVT/PE.

Пациенти в старческа възраст (SPAF, DVT/PE)

Пациентите между 75-80 години трябва да бъдат лекувани с дневна доза от 300 mg, приемана като една капсула от 150 mg два пъти дневно. В отделни случаи, когато тромбоемболичния риск е нисък, а рискът от кървене е висок, по усмотрение на лекуващия лекар може да бъде обмислена доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно (вж. точка 4.4).

Поради повишения риск от кървене пациентите на 80 годишна възраст и повече със SPAF трябва да бъдат лекувани с дневна доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно.

Тъй като бъбречното увреждане може да бъде често при пациентите в старческа възраст (>75 години), преди започване на лечение с Pradaxa, бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на CrCL, за да може да бъдат изключени пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min). Също така, бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно при пациенти, лекувани с Pradaxa, или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (като хиповолемия, дехидратация, както и при едновременно приложение с някои лекарствени продукти, и др.) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти с риск от кървене (SPAF, DVT/PE)

Пациенти с повишен риск от кървене (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 и 5.2) трябва да бъдат строго клинично мониторираны (следене за признаци на кървене и анемия). Коригиране на дозата трябва да бъде решено по усмотрение на лекуващия лекар, след преценяване на съотношението полза/риск за конкретния пациент. Коагулационен тест (вж. точка 4.4) подпомага идентифицирането на пациентите с повишен риск от кървене, причинен от излишна експозиция на дабигатран. Когато се установи излишна експозиция на дабигатран, при пациенти с висок риск от кървене, се препоръчва прилагане на доза от 220 mg, приемана като една капсула от 110 mg два пъти дневно. При поява на клинично значимо кървене, лечението трябва да се прекъсне.

Поради повишения риск от гастро-интестинално кървене при пациенти с гастрит, езофагит или гастроезофагеален рефлукс трябва да се обмисли прилагане на дозата от 220 mg два пъти дневно като една капсула от 110 mg (вж. точка 4.4).

Оценка на бъбречната функция (SPAF, DVT/PE):

При всички пациенти:

- Преди започване на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс (CrCL), за да се изключат пациенти с тежко бъбречно увреждане (т.е. CrCL < 30 ml/min) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Pradaxa е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане
- Бъбречната функция трябва да бъде оценена също и при съмнения за влошаване на бъбречната функция по време на лечението (напр. хиповолемия, дехидратация, и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти)

Допълнителни изисквания при пациенти със леко до умерено бъбречно увреждане и при пациенти на възраст над 75 години:

- По време на лечение с Pradaxa бъбречната функция трябва да бъде оценявана най-малко един път годишно или по-често, при необходимост, в определени клинични ситуации, когато има съмнения, че бъбречната функция може да се понижи или да се влоши (напр. хиповолемия, дехидратация, и при едновременна употреба на някои лекарствени продукти).

Методът, използван за оценка на бъбречната функция (CrCL в ml/min) по време на клиничното разработване на Pradaxa, е методът на Cockcroft-Gault (вж. точка 4.2 от Pradaxa 75 mg).

Специални популации

Бъбречно увреждане (SPAF, DVT/PE)

Лечението с Pradaxa при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти леко бъбречно увреждане (CrCL 50-≤80 ml/min). При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL 30-50 ml/min), препоръчаната доза Pradaxa е също 300 mg, приемани като 1 капсула 150 mg, два пъти дневно. Въпреки това, при пациенти с висок риск от кървене трябва да се обмисли намаляване на дозата Pradaxa до 220 mg, приемани като 110 mg капсула, два пъти дневно (вж точки 4.4 и 5.2). Подробно клинично проследяване се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане.

Едновременна употреба на Pradaxa и слаби до умерени P-гликопротеинови (P-gp) инхибитори, напр. амиодарон, хинидин или верапамил (SPAF, DVT/PE)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозата трябва да се намали до 220 mg, приемана два пъти дневно като капсула от 110 mg Pradaxa, при пациенти, които приемат едновременно дабигатран етексилат и верапамил (вж точки 4.4 и 4.5). В такъв случай Pradaxa и верапамил трябва да се приемат по едно и също време.

Телесно тегло (SPAF, DVT/PE)

Като се имат предвид наличните клинични и кинетични данни, корекция на дозата не е необходима (вж. точка 5.2), но се препоръчва подробно клинично проследяване при пациенти с телесно тегло < 50 kg (вж. точка 4.4).

Пол (SPAF, DVT/PE)

Според наличните клинични и кинетични данни, не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане (SPAF, DVT/PE)

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит и следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта е противопоказано (вж. точка 4.3).

Промяна на лечението (SPAF, DVT/PE)

Преминаване от лечение с Pradaxa към парентерален антикоагулант

Препоръчва се изчакване от 12 часа след последната доза, преди да преминете от дабигатран етексилат към парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa

Парентералният антикоагулант трябва да се прекъсне и да се започне дабигатран етексилат 0-2 часа преди часа, назначен за приемането на следващата доза от алтернативното лекарствено средство или при прекратяване на лечението, в случай на непрекъснато лечение (напр. нефракциониран интравенозен хепарин (UFH) (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с Pradaxa към витамин К антагонисти (ВКА)

Преценете момента на започване на ВКА спрямо CrCL както следва:

- CrCL \geq 50 ml/min, стартирайте ВКА 3 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат
- CrCL \geq 30- < 50 ml/min, стартирайте ВКА 2 дни преди прекъсването на дабигатран етексилат

Тъй като Pradaxa може да повиши INR, INR ще отрази по-добре ефекта на ВКА едва след спирането на Pradaxa за най-малко 2 дни. Дотогава, INR стойностите трябва да се тълкуват с внимание.

Преминаване от лечение с витамин К антагонисти (ВКА) към Pradaxa

Приемът на ВКА трябва да бъде преустановен. Дабигатран етексилат може да бъде прилаган веднага щом INR е < 2.0.

Кардиоверзия (SPAF, DVT/PE)

Пациентите могат да продължат приема на дабигатран етексилат по време на кардиоверзия.

Педиатрична популация (SPAF)

Употребата на Pradaxa няма съответно приложение в педиатричната популация при показание превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с NVAF.

Педиатрична популация (DVT/PE)

Все още не са установени безопасността и ефикасността на Pradaxa при деца от раждането до под 18-годишна възраст. Наличните данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да се даде препоръка относно дозировката.

Пропуснатата доза (SPAF, DVT/PE)

Пропуснатата доза от дабигатран етексилат може да бъде приета до 6 часа преди следващата предписана доза. От 6 часа до времето на следващия прием, пропуснатата доза не трябва да се приема.

Не трябва да се приема удвоена доза за да се компенсират пропуснатите единични дози.

Начин на приложение (SPAF, DVT/PE)

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата Pradaxa трябва да се поглъща цяла с чаша вода, за да се улесни достигането ѝ до стомаха.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не отварят капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене (вж. точки 5.2 и 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.2).
- Активно клинично значимо кървене.
- Лезия или състояние, което се определя като значим рисков фактор за голямо кървене. Това може да включва настоящи или скорошни стомашно-чревни разязвявания, наличието на злокачествени новообразувания с висок риск от кървене, скорошни мозъчни или гръбначни наранявания, скорошни мозъчни гръбначни или очни хирургични интервенции, скорошен вътречерепен кръвоизлив, известни или вероятни варици на хранопровода, на артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи вътрегръбначни или вътремозъчни съдови аномалии.
- Едновременно лечение с някои други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин(UFH), хепарини с ниско молекулно тегло (еноксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), антикоагуланти за перорално приложение(варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), освен в специфични условията на промяна на антикоагулантното лечение (вж.точка 4.2), или когато UFH се подава в дози, необходими за поддържане на отворен централно венозен или артериален катетър (вж. точка 4.5).
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта.
- Едновременно приложение с кетоконазол, циклоспорин, итраконазол и дронедарон, прилагани системно (вж. точка 4.5).
- Сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от основните изпитвания. Няма наличен терапевтичен опит и следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация.

Хеморагичен риск

Дабигатран етексилат трябва да се прилага с повишено внимание при състояния сповишен риск от кървене и в ситуации с едновременна употреба на лекарства повлияващи хемостазата чрез инхибиране на тромбоцитната агрегация. По време на терапията с дабигатран етексилат, кръвоизлив може да се появи навсякъде. При неочакван спад на хемоглобина и/или хематокрита, или спад на кръвното налягане, трябва да бъде извършен преглед за установяване мястото на кръвоизлив.

Фактори, като понижена бъбречна функция ($30\text{-}50 \text{ ml/min CrCL}$), възраст над 75 години, ниско телесно тегло $< 50\text{kg}$, или едновременно приложение със слаби до умерени P-гр инхибитори (напр. амиодарон, хинидин или верапамил) са свързани с повишени плазмени концентрации на дабигатран етексилат. (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).

Едновременната употреба с тикагрелор увеличава експозицията на дабигатран и може да покаже фармакодинамично взаимодействие, което може да доведе до повишен риск от кървене. (вж. точка

4.5).

В проучване за профилактика на мозъчен инсулт и системен емболизъм (SEE) при възрастни пациенти с NVAF, дабигатран етексилат се свързва с по-високи нива на големи гастроинтестинални (ГИ) кръвоизливи, което е статистически значимо за дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно. Този повишен риск е наблюдаван при пациенти в старческа възраст (≥ 75 години). Употребата на ацетилсалицилова киселина (ASA), клопидогрел или нестероидни противовъзпалителни средства (НСВПС), както и наличието на езофагит, гастрит или гастроезофагеален рефлукс, увеличават риска от гастроинтестинално кървене. При тези пациенти с предсърдно мъждене трябва да се обмисли доза 220 mg дабигатран, приеман като капсула от 110 mg два пъти дневно като се следват препоръките относно показанието в точка 4.2. За превенция на ГИ кървене се препоръчва да се обмисли прилагането на ИПП.

Рискът от кървене може да е повишен при пациенти, лекувани едновременно със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRIs) (вж. точка 4.5).

Препоръчва се строго клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) по време на целия срок на лечение, особено ако има комбинация на рискови фактори (вж. точка 5.1).

Таблица 1 обобщава факторите, които могат да повишат хеморагичния риск. Моля, обърнете внимание и на противопоказанията в точка 4.3.

Таблица 1: Фактори, които могат да повишат хеморагичния риск.

Фармакодинамични и кинетични фактори	Възраст ≥ 75 години
Фактори, които повишават плазмените нива на дабигатран	<u>Главни:</u> <ul style="list-style-type: none">• Умерено бъбречно увреждане (30-50 ml/min CrCL)• Съвместно прилагане на P-гр инхибитор (някои P-гр инхибитори са противопоказани, вж. точка 4.3 и 4.5) <u>Второстепенни:</u> <ul style="list-style-type: none">• Ниско телесно тегло (< 50 kg)
Фармакодинамични взаимодействия	<ul style="list-style-type: none">• Ацетилсалицилова киселина• НСПВС• Клопидогрел• SSRIs или SNRIs• Други лекарства, които могат да нарушат хемостазата
Заболявания / процедури с особен хеморагичен риск	<ul style="list-style-type: none">• Вродени или придобити нарушения в коагулацията• Тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти• Скорозна биопсия или голяма травма• Бактериален ендокардит• Езофагит, гастрит, гастроезофагеален рефлукс

Наличието на лезии, условия, процедури и/или фармакологично лечение (като НСПВС, тромбоцитни антиагреганти, SSRIs и SNRIs, вж. точка 4.5), които значително увеличават риска от голямо кървене, изискват внимателна оценка на съотношението полза-риск. Pradaxa трябва да се дава само ако ползата надвишава риска от кървене.

Pradaxa по принцип не изисква рутинно мониториране на антикоагулацията. Въпреки това, определянето на свързаната с дабигатран антикоагулация може да бъде от полза, за да се избегне

прекомерно висока експозиция на дабигатран, при наличие на допълнителни рискови фактори. INR тестът е ненадежден при пациенти на Pradaxa, а са докладвани случаи с фалшиво положително повишение на INR. Затова INR тестове не трябва да бъдат провеждани. Тромбиново време чрез разреждане (dTT), екариново време на съсирване (ECT) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), могат да предоставят полезна информация, но тестовете не са стандартизирани и резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание (вж. точка 5.1).

Таблица 2 показва най-ниските прагове на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене(вж. точка 5.1)

Таблица 2: Най-ниски стойности на коагулационните тестове, които могат да бъдат свързани с повишен риск от кървене.

Тест (най-ниска стойност)	Показание
	SPAF и DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x-пъти над горната граница]	> 3
aPTT [x-пъти над горната граница]	> 2
INR	Не трябва да се провежда

Пациенти, които развиват остра бъбречна недостатъчност трябва да преустановят приемането на Pradaxa (вж. точка 4.3.).

Съществуват ограничени данни при пациенти < 50 kg (вж. точка 5.2).

Ако се появи силно кървене, трябва да се прекрати лечението и да се изследва причината за кървенето (вж. точка 4.9).

Лекарствени продукти, които могат увеличат риска от хеморагия, не трябва да се прилагат едновременно с Pradaxa или трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Употреба на фибринолитични лекарствени продукти за лечение на остър исхемичен инсулт

Употребата на фибринолитични лекарствени продукти за лечението на остър исхемичен инсулт може да се обмисли, ако стойностите на dTT, ECT или aPTT не надвишават ULN, според местните референтни стойности.

Взаимодействие с P-гр индуктори

Едновременно прилагане на P-гр индуктори (като рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) се очаква да понижи плазмените концентрации на дабигатран и трябва да бъде избягвано (вж. точки 4.5 и 5.2).

Хирургични операции и интервенции

При пациенти, приемащи дабигатран етексилат, които са подложени на хирургична интервенция или инвазивни процедури съществува риск от кървене. По тази причина хирургичната интервенция може да наложи временно прекратяване на приемането на дабигатран етексилат.

Необходимо е повишено внимание, когато лечението временно се прекрати поради интервенции и се препоръчва мониториране на антикоагулацията. При пациенти с бъбречна недостатъчност клиърънсът на дабигатран може да продължи по-дълго (вж. точка 5.2). Това трябва да се вземе предвид преди всяка процедура. В такива случаи коагулационен тест (вж. точки 4.4 и 5.1) ще подпомогне да се определи дали все още има нарушение в хемостазата.

Предоперативна фаза

Таблица 3 обобщава правилата за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Таблица 3: Правила за прекратяване на приема преди инвазивни или хирургични процедури

Бъбречна функция (CrCL в ml/min)	Приблизителен полуживот (часове)	Прекратяване на дабигатран преди планова хирургична операция	
		Висок риск от кървене или голяма хирургична операция	Стандартен риск
≥ 80	~ 13	2 дни предварително	24 часа предварително
≥50- < 80	~ 15	2-3 дни предварително	1-2 дни предварително
≥ 30-< 50	~ 18	4 дни предварително	2-3 дни предварително (> 48 часа)

Ако се налага спешна интервенция, приемането на дабигатран етексилат трябва да бъде временно прекратено. Хирургичната операция/интервенция трябва да бъде забавена, ако това е възможно, за най-малко 12 часа след приема на последната доза. Ако хирургичната операция не може да бъде отложена, съществува повишен риск от кървене. Този риск трябва да бъде преценен спрямо спешността на интервенцията (за кардиоверзия вж. точка 4.2).

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция

Процедури като спинална анестезия изискват пълноценна хемостатична функция.

Рискът от спинален или епидурален хематом може да се повиши при случаите на травматични или многократни пункции и при продължителна употреба на епидурални катетри. След отстраняване на катетъра трябва да минат най-малко 2 часа преди приемане на първата доза дабигатран етексилат. Тези пациенти изискват често наблюдение за неврологични признаци и симптоми на спинален или епидурален хематом.

Постоперативна фаза

След инвазивна процедура или хирургична операция лечението с дабигатран етексилат трябва да се поднови веднага, при условие че клиничната ситуация позволява и има адекватна хемостаза.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCL 30-50 ml/min) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Пациенти с висок оперативен риск от смъртност и с вътрешни рискови фактори за тромбоемболични събития

Съществуват ограничени данни за ефикасност и безопасност на дабигатран при тези пациенти и поради това те трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Инфаркт на миокарда (SPAF)

Във фаза III проучването RE-LY (вж. точка 5.1) цялостната честота на миокарден инфаркт (МИ) е 0,82, 0,81 и 0,64% / година за дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно, дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно и варфарин, съответно увеличение в относителния риск за дабигатран от 29 % и 27 % в сравнение с варфарин. Независимо от лечението, най-високият абсолютен риск от МИ се наблюдава в следните подгрупи, с еднакъв относителен риск: пациенти с предишен МИ, пациенти ≥ 65 години и диабет или исхемична болест на сърцето, пациенти с левокамерна фракция на изтласкване < 40 % и пациенти с умерена бъбречна дисфункция. В допълнение по-висок риск от МИ се наблюдава при пациенти, едновременно приемащи ацетилсалицилова киселина плюс клопидогрел

или клопидогрел самостоятелно.

Инфаркт на миокарда (DVT/PE)

В трите активно контролирани проучвания, се съобщава по-висока честота на случаи на МИ при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, в сравнение с тези, приемащи варфарин: 0,4% спрямо 0,2% в краткосрочните проучвания RE-COVER и RE-COVER II, и 0,8% спрямо 0,1% в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване ($p=0,022$).

В проучването RE-SONATE, което сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на МИ е 0,1% при пациентите, приемащи дабигатран етексилат, и 0,2% при пациентите на плацебо.

Пациенти с активно онкологично заболяване (DVT/PE)

Не са установени ефикасността и безопасността при пациенти, страдащи от активно онкологично заболяване и DVT/PE.

Оцветители

Pradaxa твърди капсули съдържат оцветител сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антикоагуланти и лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация

Липсва или съществува само ограничен опит със следните лечения, които могат да повишат риска от кървене, когато се прилагат едновременно с Pradaxa: антикоагуланти, като нефракциониран хепарин (UFH), нискомолекулни хепарини (LMWH) и хепаринови производни (фондапаринукс, дезирудин), тромболитични лекарствени продукти, и антагонисти на витамин К, ривароксабан или други антикоагуланти за перорално приложение (вж. точка 4.3), или лекарствени продукти срещу тромбоцитна агрегация, като GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, тиклопидин, прасугрел, тикагрелор, декстран, сулфинпиразон (вж. точка 4.4).

От ограничените данни, събрани по време на фаза III проучване RE-LY, при пациенти с предсърдно мъждене е наблюдавано, че едновременната употреба с други перорални или парентерални антикоагуланти повишава честотата на голямо кървене приблизително с 2,5 пъти, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин, главно в ситуации, свързани с преминаване от единия антикоагулант към другия (вж. точка 4.3).

UFH може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър (вж. точки 4.3).

От данните събрани по време на фаза III проучване RE-LY (вж. точка 5.1), е наблюдавано, че едновременната употреба на антитромботичните средства, ASA или клопидогрел, приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин (вж. точка 4.4).

Клопидогрел: Във фаза I проучване на млади здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на дабигатран етексилат и клопидогрел не е довело до допълнително удължаване на време на капилярно кървене в сравнение с монотерапия с клопидогрел. Освен това, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ и измерителите на коагулацията за ефекта на дабигатран или инхибирането на тромбоцитната агрегация, като измерител на ефекта на клопидогрел, по същество остават непроменени при сравняване на комбинираното лечение и съответната монотерапия. С начална доза от 300 mg или 600 mg клопидогрел, $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са повишени с около 30-40% (вж. точка 4.4) (вж. също подточка ASA по-долу).

ASA: Ефектът от едновременното прилагане на дабигатран етексилат и ASA върху риска от кървене е проучен при пациенти с предсърдно мъждене във проучване фаза II, при което е приложено рандомизирано съпътстващо приложение на ASA. Според резултатите, получени на базата на логистичен регресионен анализ, едновременното приложение на ASA и 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно може да повиши риска от кървене от 12% до 18% и 24% съответно при дози 81 mg и 325 mg ASA (вж. точка 4.4).

НСВПС: Прилагани за краткосрочна предоперативна аналгезия, НСВПС не се свързват с повишен риск от кървене, когато са прилагани едновременно с дабигатран етексилат. При продължителна употреба НСВПС увеличават риска от кървене с около 50% както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. По тази причина, поради риска от хеморагия, особено при НСПВС с елиминационен полуживот > 12 часа, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.4).

НМХ: Едновременното приложение на НМХ, като еноксапарин и дабигатран етексилат не е специално проучвано. След преминаване от 3-дневно лечение с еноксапарин 40 mg 3-кратно дневно, 24 часа след последната доза еноксапарин, експозицията на дабигатран е била малко по – ниска, отколкото тази, непосредствено след приложението само на дабигатран етексилат (еднократна доза от 220 mg). Наблюдавана е по-висока анти-FXa/FIIa активност след приложението на дабигатран етексилат с предварително лечение с еноксапарин в сравнение с лечението само с дабигатран етексилат. Счита се, че това се дължи на продължителността на ефекта на еноксапарин след лечението (carry-over effect) и следователно не е клинично значимо. Останалите резултати от антикоагулационни изследвания не са променени значимо от лечението с еноксапарин.

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран

Дабигатран етексилат и дабигатран не се метаболизират от системата цитохром P450 и не са показали *in vitro* ефекти върху човешките цитохром P450 ензими. Следователно, с дабигатран не се очакват съответни лекарствени взаимодействия.

Взаимодействия с транспортери

P-гр инхибитори

Дабигатран етексилат е субстрат на ефлуксияния транспортер P-гр. Едновременната употреба на P-гр инхибитори (като амиодарон, верапамил, хинидин, кетоконазол, дронедазон, кларитромицин и тикагрелор) се очаква да доведе до повишени нива на плазмената концентрация на дабигатран.

Ако не е предписано друго, е необходимо строго клинично наблюдение (следене за признаци на кървене или анемия), когато дабигатран се прилага едновременно с мощни P-гр инхибитори. Коагулационният тест подпомага идентифицирането на пациентите с повишен риск от кървене, в резултат на повишена експозиция на дабигатран (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Следните силни P-гр инхибитори са противопоказани: кетоконазол, циклоспорин, итраконазол и дронедазон за системно приложение (вж. точка 4.3). Прилагането на слаби до умерени P-гликопротеинови инхибитори трябва да става с повишено внимание (напр. амиодарон, хинидин, верапамил или тикагрелор) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кетоконазол: кетоконазол повишава тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран със 138 % и 135 %, съответно, след прилагане на еднократна перорална доза от 400 mg, и със 153 % и 149 %, съответно, след многократно перорално прилагане на 400 mg кетоконазол веднъж дневно. Времето за достигане на пикова концентрация, полуживотът и средното резидентно време не се повлияват от кетоконазол (вж. точка 4.4). Едновременното приложение със системно прилаган кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Дронедазон: При едновременното приложение на дабигатран етексилат и дронедазон, тоталните $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} стойности на дабигатран се увеличават съответно с около 2,4 пъти и 2,3 пъти (+136 % и 125 %), след многократно приложение на 400 mg дронедазон веднъж дневно и съответно с около

2,1 пъти и 1,9 пъти (+114 % и 87 %), след еднократна доза от 400 mg. Терминалният полуживот и бъбречният клирънс на дабигатран не се повлияват от дронедарон. При приложението на едно- и многократни дози дронедарон 2 часа след приложение на дабигатран етексилат, повишенията на $AUC_{0-\infty}$ стойностите на дабигатран са съответно 1,3 пъти и 1,6 пъти. Едновременното приложение с дронедарон е противопоказано.

Амиодарон: Когато Pradaxa се прилага едновременно с еднократна перорална доза от 600 mg амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит DEA по същество не се променят. AUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно с около 60% и 50%. Механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон (вж. точки 4.2 и 4.4). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага едновременно с амиодарон и особено при поява на кървене, и то при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Хинидин: хинидин е бил прилаган като доза от 200 mg на всеки 2 часа до крайна доза 1000 mg. Дабигатран етексилат е бил прилаган 2 пъти дневно в продължение на 3 последователни дни, с или без хинидин на третия ден. $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран са се увеличили със средно 53 % и 56 %, съответно, след едновременното приложение с хинидин (вж. точки 4.2 и 4.4).

Верапамил: Когато дабигатран етексилат (150 mg) се прилага едновременно с перорален верапамил Стах и AUC на дабигатран се увеличават, но степента на тази промяна е различна в зависимост от времето на приемане и формата на верапамил (вж. точки 4.2 и 4.4).

Най-голямото повишаване на експозицията на дабигатран се наблюдава при първата доза на верапамил с незабавно освобождаване, приет един час преди приема на дабигатран етексилат (увеличаване на C_{max} с около 180% и на AUC с около 150%). Ефектът прогресивно намалява при приемане на формата с удължено освобождаване (увеличаване на C_{max} с около 90% и на AUC с около 70%) или при приемане на многократни дози верапамил (увеличаване на Стах с около 60% и на AUC с около 50%).

При пациенти приемащи едновременно дабигатран етексилат и верапамил, дозата на Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приемана два пъти дневно като една капсула от 110 mg (вж. точка 4.2). Препоръчва се непосредствено клинично проследяване, когато дабигатран етексилат се прилага в комбинация с верапамил, особено при поява на кървене и то при пациенти с бъбречно увреждане в лека до умерена степен.

Не се наблюдава значимо взаимодействие, когато верапамил се приема 2 часа след дабигатран етексилат (увеличаване на Стах с около 10% и на AUC с около 20%). Това се обяснява с пълната абсорбция на дабигатран след 2 часа (вж. точка 4.4).

Кларитромицин: Когато кларитромицин (500 mg два пъти дневно) се прилага заедно с дабигатран етексилат при здрави доброволци, се наблюдава повишаване на AUC с около 19% и на Стах с около 15% без притеснение за клинична безопасност. Въпреки това при пациенти, приемащи дабигатран, не може да се изключи клинично свързано взаимодействие, когато се комбинира с кларитромицин. По тази причина внимателно проследяване е необходимо, когато дабигатран етексилат се комбинира с кларитромицин, и особено при възникване на кървене и по-специално при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Тикагрелор: Когато единична доза от 75 mg дабигатран етексилат се прилага едновременно с натоварваща доза от 180 mg тикагрелор, AUC и C_{max} на дабигатран се повишават съответно 1,73 и 1,95 пъти (+73% и 95 %). След многократни дози на тикагрелор 90 mg, два пъти дневно, увеличаването на експозицията на дабигатран е 1,56 и 1,46 пъти (+56% и 46%), съответно за C_{max} и AUC .

Едновременното приложение на натоварваща доза тикагрелор 180 mg и дабигатран етексилат 110 mg

(в стационарно състояние) повишава $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран 1,49 и 1,65 пъти (+49% и 65%) съответно, в сравнение с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно. Когато натоварваща доза от 180 mg тикагрелор се дава 2 часа след прием на 110 mg дабигатран етексилат (в стационарно състояние), повишаването на $AUC_{t,ss}$ и C_{max} на дабигатран намалява съответно до 1,27 и 1,23 пъти (+27% и 23%), в сравнение с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно. Този колеблив прием налага приложението на тикагрелор да започване с натоварваща доза.

Едновременното приложение на 90 mg тикагрелор два пъти дневно (поддържаща доза) със 110 mg дабигатран етексилат повишава регулираното $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ на дабигатран 1,26 и 1,29 пъти, съответно, сравнено с дабигатран етексилат прилаган самостоятелно.

Следните P-гр инхибитори не са били клинично проучвани, и затова не се препоръчват за съпътстващо лечение с Pradaxa: итраконазол и циклоспорин, позаконазол и дронедазон (вж точка 4.3).

In vitro е установено, че степента на инхибиторен ефект на такролимус върху P-гр е подобна на тази, наблюдавана при итраконазол и циклоспорин. Едновременното приложение на дабигатран етексилат с такролимус не е проучено клинично. Въпреки това, ограничените клинични данни от други P-гр субстрати (еверолимус) предполагат по-слабо инхибиране на P-гр от такролимус, в сравнение с установеното при силни P-гр инхибитори. На основание на тези данни, едновременното лечение с такролимус не се препоръчва.

Позаконазол също инхибира в някаква степен P-гр, но това не е проучено клинично. Едновременното приложение на Pradaxa с позаконазол налага внимателно проследяване.

P-гр индуктори

Едновременното приложение на P-гр индуктор (като рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), карбамазепин или фенитоин) може да доведе до понижаване на концентрацията на дабигатран и трябва да се избягва (вж. точка 4.4 и 5.2).

Рифампицин: премедикация с изследвания индуктор рифампицин в доза 600 mg веднъж дневно за 7 дни понижава общата пикова концентрация на дабигатран и общата експозиция със, съответно 65,5 и 67 %. Индуциращият ефект е понижен, което води до ниво на експозиция на дабигатран, близко до референтната стойност до ден 7 след спиране на лечението с рифампицин. Не е наблюдавано друго повишение на бионаличността след допълнително 7-дневно приложение.

Други лекарствени продукти, повлияващи P-гр

Протеазните инхибитори, включително ритонавир и комбинациите му с други протеазни инхибитори, повлияват P-гр (както като инхибитор, така и като индуктор). Те не са били проучвани, поради което не се препоръчват за съпътстващо лечение с Pradaxa.

P-гр субстрат

Дигоксин: В проучване, проведено с 24 здрави доброволци, при едновременното приложение на Pradaxa и дигоксин не са наблюдавани промени в експозицията на дигоксин и не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дабигатран.

Едновременно приложение със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане (SNRIs)

SSRIs и SNRIs са повишили риска от кървене във всички групи на лечение в проучването RE-LY.

Стомашно рН

Пантопразол: При едновременно приложение на Pradaxa и пантопразол, се наблюдава приблизително 30% намаление на площта под кривата на плазмената концентрация във времето за дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и едновременното лечение не изглежда да намалява ефикасността на Pradaxa.

Ранитидин: Приложението на ранитидин заедно с Pradaxa не оказва клинично значими ефекти върху степента на абсорбция на дабигатран.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с дабигатран етексилат.

Бременност

Налице е ограничено количество данни относно употребата на дабигатран етексилат при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Pradaxa не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Няма клинични данни за ефекта на дабигатран върху кърмачетата по време на кърмене. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Pradaxa.

Фертилитет

Няма данни при хора.

При проучвания върху животни е наблюдаван ефект върху фертилитета при женските под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). Не са наблюдавани други ефекти върху фертилитета при женските. Няма влияние върху фертилитета при мъжките. При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и ембриофеталната жизнеспособност, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози, които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Pradaxa не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

В пилотното проучване, изследващо превенцията на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, 12 042 пациента са били подложени на лечение с дабигатран етексилат. От тях 6 059 са лекувани със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, а 5 983 са получавали дози от 110 mg два

пъти дневно.

В двете активно контролирани изпитвания за лечение при DVT/PE, RE-COVER и RE-COVER II, общо 2 553 пациенти са включени в анализа на безопасността за дабигатран етексилат. Всички пациенти са получили дози дабигатран етексилат от 150 mg два пъти дневно. Нежеланите лекарствени реакции за двете лечения – дабигатран етексилат и варфарин, са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин до преустановяване на парентералната терапия (период само за перорално лечение). Това включва всички нежелани лекарствени реакции, възникнали по време на лечението с дабигатран. Включени са всички нежелани лекарствени реакции, възникнали по време на лечението с варфарин, с изключение на реакциите, възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

Общо 2 114 пациенти са лекувани в активно контролираното изпитване за профилактика на DVT/PE, RE-MEDY, и в плацебо-контролираното изпитване за профилактика на DVT/PE, RE-SONATE. Всички пациенти са получили дози дабигатран етексилат от 150 mg два пъти дневно.

Общо 22% от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани за превенция на инсулт и SEE (дългосрочно лечение до 3 години), 14 % от пациентите, лекувани за DVT/PE, и 15% от пациентите, профилактирани за DVT/PE, са получили нежелани реакции.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са случаи на кървене, възникнали при 16,6 % от пациентите с предсърдно мъждене, лекувани дългосрочно за превенция на инсулт и SEE, и 14,4% от пациентите, лекувани за DVT/PE. Освен това, е имало случаи на кървене при 19,4% от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-MEDY, и 10,5% от пациентите в изпитването за превенция на DVT/PE, RE-SONATE.

Тъй като популациите от пациенти, лекувани за трите показания, не са сравними и случаите на хеморагични събития засягат няколко Системо-Органни Класа (SOC), обобщено описание на най-сериозните и на всички случаи на кървене е класифицирано според показанието и е посочено в таблици 5, 6, 7 и 8 по-долу.

Въпреки че е ниска по честота при клинични проучвания, може да настъпи голяма или тежка хеморагия, която независимо от мястото на възникване може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори фатален изход.

Списък на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Таблица 4 показва нежеланите реакции, установени от проучването за превенция на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, проучванията за лечение на DVT/PE и превенция на DVT/PE, групирани по системо-органни класове (SOC) и по честота с използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена преценка за честотата).

Таблица 4: Нежелани реакции

	Превенция на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене	Лечение на DVT/PE и Превенция на DVT/PE
SOC / Предпочитан термин		
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	Чести	Нечести
Понижение на хемоглобина	Нечести	С неизвестна честота
Тромбоцитопения	Нечести	Редки
Понижение на хематокрита	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		
Лекарствена свръхчувствителност	Нечести	Нечести
Обрив	Нечести	Нечести
Пруритус	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция	Редки	Редки
Ангиедем	Редки	Редки
Уртикария	Редки	Редки
Бронхоспазъм	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система		
Вътречерепна хеморагия	Нечести	Редки
Съдови нарушения		
Хематом	Нечести	Нечести
Хеморагия	Нечести	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Епистаксис	Чести	Чести
Хемофтиза	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения		
Стомашно-чревна хеморагия	Чести	Чести
Абдоминална болка	Чести	Нечести
Диария	Чести	Нечести
Диспепсия	Чести	Чести
Гадене	Чести	Нечести
Ректална хеморагия	Нечести	Чести
Хемороидална хеморагия	Нечести	Нечести
Стомашно-чревна язва, включително езофагеална язва	Нечести	Нечести
Гастроезофагит	Нечести	Нечести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Нечести	Нечести
Повръщане	Нечести	Нечести
Дисфагия	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения		
Нарушена чернодробна функция/ Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Нечести	Нечести
Повишение на аланин аминотрансферазата	Нечести	Нечести
Повишение на аспартат аминотрансферазата	Нечести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Редки	Нечести

Хипербилирубинемия	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Кожни кръвоизливи	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Хемартроза	Редки	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Урогенитална хеморагия, включително хематурия	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Хеморагия на мястото на инжектиране	Редки	Редки
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	Редки	Редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
Травматична хеморагия	Редки	Нечести
Хеморагия на мястото на разреза	Редки	Редки

Кървене

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, при които има един или повече рискови фактори (SPAF)

Таблица 5 показва хеморагичните събития, разпределени като големи и всякакви хеморагии в основното проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене.

Таблица 5: Хеморагични събития в проучване, изследващо превенцията на тромбоемболичен инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Голяма хеморагия	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Интракраниална хеморагия	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
ГИ хеморагия	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Фатална хеморагия	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Малка хеморагия	1,566 (13,16%)	1,787 (14,85%)	1,931 (16,37%)
Всякаква хеморагия	1,759 (14,78%)	1,997 (16,60%)	2,169 (18,39%)

Голямата хеморагия се дефинира като отговаряща на един или повече от следните критерии : Хеморагия, асоциирана с $\geq 20\text{g/l}$ спад на хемоглобина или водеща до трансфузия на ≥ 2 единици тромбоцитна маса или кръв.

Симптоматична хеморагия в критична зона или орган : интраокуларна, интракраниална, интраспинална или интрамускулна компартмент синдром, ретроперитонеарна, интра-артикуларна или перикардиална хеморагия.

Големите хеморагии са класифицирани като животозастрашаващи, ако отговарят на един или няколко от следните критерии:

Фатална хеморагия; симптоматична интракраниална хеморагия; понижение на хемоглобина до най-малко 50 g/l; трансфузия на най-малко 4 единици кръв или тромбоцитна маса; хеморагия, асоциирана с хипотония , изискваща употребата на интравенозни инотропни лекарствени продукти; хеморагия, изискваща хирургична интервенция.

В рандомизирано проучване, при пациентите, приемали дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно или 150 mg два пъти дневно е съществувал по-нисък риск от животозастрашаваща хеморагия и интракарниална хеморагия, в сравнение с тези, приемали варфарин [$p < 0,05$]. И двете концентрации на дабигатран етексилат са имали статистически значимо по-ниска обща честота на кървене. При пациентите, приемали рандомизирано 110 mg два пъти дневно дабигатран етексилат съществувал значително по-нисък риск от големи хеморагии в сравнение с варфарин (рисково съотношение 0,81 [$p = 0,0027$]). При пациентите приемали рандомизирано дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е съществувал значително по-голям риск от ГИ кървене в сравнение с варфарин (рисково съотношение 1,48 [$p = 0,0005$]). Този ефект е наблюдаван главно при пациенти ≥ 75 години. Клиничната полза от дабигатран по отношение на превенция на инсулт и SEE и понижен риск от интракарниална хеморагия в сравнение с варфарин се запазва при индивидуалните субгрупи, напр. бъбречно увреждане, възраст, едновременна употреба на лекарствени продукти като напр. анти-тромботици или P-гр инхибитори. Докато някои субгрупи от пациенти са застрашени от повишен риск от голяма хеморагия, когато са лекувани с антикоагулант, повишеният риск от кървене при дабигатран етексилат е свързан с ГИ хеморагия, обикновено наблюдавана през първите 3-6 месеца след започване на лечението с дабигатран етексилат.

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) и профилактика на рецидивиращи DVT и PE при възрастни (DVT/PE)

В таблица 6 са посочени данни за хеморагични събития от обобщените основни проучвания RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE). В сборните проучвания, първичните крайни точки за безопасност по отношение на значително кървене, значително или клинично значимо кървене и всякакво кървене са значително по-малко в сравнение с варфарин при номинално алфа ниво от 5 %.

Таблица 6: Хеморагични събития в проучванията RE-COVER и RE-COVER II, в които се изпитва лечението на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риск спрямо варфарин (95% CI)
Пациенти, включени в анализа на безопасността	2 456	2 462	
Значителни хеморагични събития	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Значително ГИ кървене	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Живото-застрашаващо кървене	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Случаи на значително кървене/ клинично значимо кървене	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Всякакво кървене	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Всякакво ГИ кървене	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Хеморагичните събития при двете лечения са отчитани от първия прием на дабигатран етексилат или варфарин след прекратяване на парентералната терапия (период само на перорално лечение). Това включва всички хеморагични събития, възникнали по време на терапията с дабигатран етексилат. Включени са всички хеморагични събития, възникнали по време на терапията с варфарин, освен онези, които са възникнали по време на периода, в който се застъпват лечението с варфарин и парентералната терапия.

Определението за значителни хеморагични събития (MBEs) е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза. Хеморагично събитие е класифицирано като

МВЕ, ако отговаря на поне един от следните критерии:

- Кървене с летален изход
- Симптоматично кървене в жизненоважна област или орган, като интракраниална, интраспинална, интраокуларна, ретроперитонеална, интраартикуларна или перикардна хеморагия, или интрамускулна хеморагия с компартмент синдром. За да бъде класифицирано кървенето в жизненоважна област или орган като МВЕ, то трябва да бъде свързано със симптоматична клинична прояви
- Кървене, причиняващо спад в нивото на хемоглобин с 20 g/L (1,24 mmol/L) или повече, или водещо до преливане на 2 или повече единици пълноценна кръв или еритроцитна маса.

В таблица 7 са посочени данни за хеморагични събития в основното проучване RE-MEDY, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE). Някои хеморагични събития (МВЕs/CRBEs; всякакво кървене) са значително по-малко при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали дабигатран етексилат в сравнение с тези, приемали варфарин.

Таблица 7: Хеморагични събития в проучване RE-MEDY, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин	Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)
Лекувани пациенти	1 430	1 426	
Значителни хеморагични събития	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Вътречерепно кървене	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Не може да бъде изчислен*
Значително ГИ кървене	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Не може да бъде изчислен*
Живото-застрашаващо кървене	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Не може да бъде изчислен*
Случаи на значително кървене/ клинично значимо кървене	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Всякакво кървене	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Всякакво ГИ кървене	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие в която и да е кохорта/лечение

Определението за МВЕ е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза, както е описано при RE-COVER и RE-COVER II.

В таблица 8 са посочени данни за хеморагични събития в пилотното проучване RE-SONATE, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE). Степента на комбиниране на МВЕs/CRBEs и всякакво кървене е значително по-малка при номинално алфа ниво от 5% при пациенти, приемали плацебо, в сравнение с тези, приемали дабигатран.

Таблица 8: Хеморагични събития в проучване RE-SONATE, в което се изпитва профилактиката на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE)

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Коефициент на риска спрямо плацебо (95% CI)
Лекувани пациенти	684	659	
Значителни хеморагични събития	0 (0,3 %)	0	Не може да бъде изчислен *
Вътречерепно кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Значително ГИ кървене	2 (0,3%)	0	Не може да бъде изчислен *
Живото-застрашаващо кървене	0	0	Не може да бъде изчислен *
Случаи на значително кървене/ клинично значимо кървене	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2.69 (1.43, 5.07)
Всякакво кървене	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Всякакво ГИ кървене	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*КР не може да бъде изчислен поради липсата на събитие при което и да е от леченията

Определението за МВЕ е съобразено с препоръките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза, както е описано при RE-COVER и RE-COVER II .

Миокарден инфаркт

Превенция на инсулт и SEE при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене, при които има един или повече рискови фактори (SPAF)

В проучването RE-LY, в сравнение с варфарин, годишната честота на миокарден инфаркт за дабигатран етексилат се увеличава от 0,64 % (варфарин) до 0,82 % (дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно) / 0,81 % (дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно) (вж. точка 5.1).

Лечение на DVT и PE и профилактика на рецидивираща DVT и PE при възрастни (DVT/PE).

В трите активно контролирани проучвания е съобщена по-висока честота на МИ при пациентите, приемали дабигатран етексилат, в сравнение с пациентите, приемали варфарин: 0,4% спрямо 0,2% в краткосрочните проучвания RECOVER и RECOVER II, и 0,8% спрямо 0,1% в дългосрочното изпитване RE-MEDY. Увеличението е статистически значимо в това проучване (p=0,022).

В проучването RE-SONATE, в което се сравнява дабигатран етексилат с плацебо, честотата на МИ е 0,1% при пациентите, приемали дабигатран етексилат и 0,2% при пациентите, които са приемали плацебо (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (DVT/PE)

В клиничното проучване 1160.88 общо 9 пациенти в юношеска възраст (от 12 до под 18 години) с диагностицирана първична VTE, са приемали първоначално перорална доза от дабигатран етексилат от 1,71 (±10%) mg/kg телесно тегло.

Според резултатите за концентрациите на дабигатран, определени от теста с калибрирано тромбиново време чрез разреждане и клиничните оценки, дозата е коригирана до прицелната доза от 2,14 (±10%) mg/kg телесно тегло от дабигатран етексилат. По време на лечението 2 (22,1%) пациенти

са имали свързани леки нежелани реакции (гастроезофагеален рефлукс/ коремна болка, дискомфорт в корема) и 1 (11,1%) пациент е имал несвързана сериозна нежелана реакция (рецидивиращ VTE на крака) в периода след лечението повече от 3 дни след спиране приема на дабигатран етексилат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Дози на дабигатран етексилат, надхвърлящи препоръчаните дози, излагат пациента на повишен риск от хеморагия.

При съмнение за предозиране, провеждането на коагулационен тест може да помогне за определяне на риска от кървене (вж. точка 4.4 и 5.1). Калибриран количествен dTT тест или многократни dTT измервания позволяват предвиждане на времето, когато ще бъдат достигнати определени нива на дабигатран (вж. точка 5.1), също в случай са предприети допълнителни мерки - напр. диализа.

Прекомерната антикоагулация може да изисква преустановяване на лечението с Pradaxa. Няма антидот на дабигатран. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да бъде преустановено, а източникът на кървене – проучен. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. По преценка на лекуващия лекар трябва да се предприеме подходящо поддържащо лечение, като хирургична хемостаза или заместване на кръвен обем.

Може да се обмисли прилагането на концентрати на активиран протромбинов комплекс (напр. FEIBA) или рекомбинантен фактор VIIa, или концентрати на коагулационни фактори II, IX и X. Има някои експериментални доказателства в подкрепа на ролята на тези лекарствени продукти в обръщане на антикоагулантния ефект на дабигатран, но данните за ползата им в клинични условия, както и за възможния риск от рибунд тромбоемболизъм са много ограничени. Коагулационните тестове могат да станат ненадеждни след прилагане на предложените лекарствени продукти с обратимо действие. Трябва да се внимава при тълкуването на тези тестове. Трябва да се обмисли прилагането на тромбоцитна маса в случаите, когато има тромбоцитопения или са били използвани дългодействащи антитромботични лекарства. Цялото симптоматично лечение трябва да се прилага по преценка на лекаря.

В зависимост от местните възможности, трябва да се обмисли консултация със специалист в случай на голямо кървене.

Тъй като свързването с протеини е слабо, дабигатран може да бъде диализиран; има ограничен клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания (вж. точка 5.2).

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07

Механизъм на действие

Дабигатран етексилат е нискомолекулно предлекарство, което не показва фармакологична активност. След перорално приложение дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е мощен, конкурентен, обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата.

Тъй като тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, инхибирането му предотвратява образуването на съсирек. Дабигатран инхибира също свободния тромбин, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация.

Фармакодинамични ефекти

In-vivo и *ex-vivo* проучвания при животни демонстрират антитромбозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания. Дабигатран удължава тромбиновото време (ТТ), ЕСТ, както и аРТТ.

Тестът с калибрирано ТТ чрез разреждане (dTT) дава оценка за плазмената концентрация на дабигатран, която може да бъде сравнена с очакваните плазмени концентрации на дабигатран.

ЕСТ може да осигури директна оценка за активността на директните тромбинови инхибитори.

Тестът аРТТ е широко достъпен и показва приблизително антикоагулантната интензивност, достигната с дабигатран. Обаче, аРТТ тестът има ограничена чувствителност и не е подходящ за точно количествено определяне на антикоагулантния ефект, особено при високи плазмени концентрации на дабигатран. Високи стойности на аРТТ трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Като цяло, може да се приеме, че тези показатели за антикоагулантна активност могат да отразят нивата на дабигатран, както и да предоставят насоки за оценка на риска от кървене, т.е. над 90^{ия} перцентил на най-ниските нива на дабигатран или коагулационен тест, като най-ниски измерени стойности на аРТТ, може да се асоциира с повишен риск от кървене.

Стационарната средна геометрична пикова плазмена концентрация на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 150 mg дабигатран етексилат, е 175 ng/ml, с граници 117-275 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти перцентил). Средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена сутрин в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерна доза дабигатран 150 mg), е средно около 91,0 ng/ml, в граници 61.0-143 ng/ml (в интервала 25-ти – 75-ти перцентил).

При пациенти с NVAF, лекувани за профилактика на инсулт и системен емболизъм (SEE) със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно,

- 90-ият перцентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран, (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 200 ng/ml,
- най-ниските стойностите на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 3 пъти над горната граница на нормата, се отнасят до наблюдавания 90-перцентил на удължаване на ЕСТ от 103 секунди,
- най-ниски стойности на аРТТ, повече от 2 пъти над горната граница на нормата (удължаване на аРТТ с около 80 секунди), (10-16 часа след приема на предишната доза) са отразени на 90-ия перцентил от наблюдението.

При пациенти, лекувани за DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно, средната геометрична най-ниска концентрация на дабигатран, измерена 10-16 часа след прием на доза, в края на дозовия интервал (т.е. 12 часа след вечерна доза дабигатран етексилат 150 mg), е 59,7 ng/ml, в граници 38,6-94,5 ng/ml (в интервала от 25-ти до 75-ти перцентил). При лечението на DVT и PE с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно

- 90-ият перцентил на измерените най-ниски плазмени концентрации на дабигатран, (10-16 часа след приема на предишната доза) е около 146 ng/ml,
- най-ниските стойностите на ЕСТ (10-16 часа след приема на предишната доза), повишени приблизително 2,3 пъти спрямо началните стойности, се отнасят до наблюдавания 90-ти

- персентил на удължаване на ECT от 74 секунди
- 90-ият персентил на най-ниски стойности на aPTT (10-16 часа след приема на предишната доза) е 62 секунди, което е 1,8 пъти стойността на изходно ниво.

Няма данни за фармакокинетиката при пациенти, лекувани за профилактика на рецидивираща DVT и PE със 150 mg дабигатран етексилат два пъти дневно.

Клинична ефикасност и безопасност (SPAF)

Профилактика на инсулт и системен тромбоемболизъм (SEE) при възрастни пациенти с NVAF, с един или повече рискови фактори

Клиничните данни за ефикасността на дабигатран етексилат са резултат от проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) – мултицентрово, мултинационално, рандомизирано паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и SEE. Основната цел на проучването е да определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин при понижаването на първичната крайна точка на инсулт и SEE. Също така е анализирано и статистическото превъзходство.

В проучването RE-LY 18 113 пациенти на средна възраст 71,5 години и среден CHADS₂ сбор от 2,1 са получили рандомизирано дабигатран етексилат. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70% от европейден произход и 16% от азиатски произход. При пациентите, получавали варфарин, средния процент на времето на терапевтичен обхват (TTR) (INR 2-3) е бил 64.4 % (средно TTR 67 %).

Проучването RE-LY показва, че дабигатран етексилат при дози 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от варфарин при превенция на инсулт и SEE при пациенти с предсърдно мъждене, с понижен риск от ICH, общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Нивата на голямо кървене при тази доза са сравними с варфарин. Нивата на голямо кървене при тази доза са сравними с варфарин. Честотите на миокарден инфаркт са леко повишени при дабигатран етексилат 110 mg 2 пъти дневно и 150 mg 2 пъти дневно в сравнение с варфарин (hazard ratio 1,29; p=0,0929 и hazard ratio 1,27; p=0,1240, съответно). С подобряване на проследяването на INR, наблюдавани ползи с дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват.

Таблицы 9-11 показват подробно ключовите резултати в цялата популация:

Таблица 9: Анализ на първото събитие - инсулт или SEE (първична крайна точка) по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт и/или SEE			
Честота (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Превъзходство p стойност	p = 0,2721	p = 0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 10: Анализ на първия инцидент на исхемичен или хеморагичен инсулт по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Инсулт			
Честота (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-стойност	0,3553	0,0001	
SEE			
Честота (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-стойност	0,3099	0,1582	
Исхемичен инсулт			
Честота (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-стойност	0,3138	0,0351	
Хеморагичен инсулт			
Честота (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-стойност	0,0001	<0,0001	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблица 11: Анализ на общата смъртност и на кардиоваскуларна смъртност по време на периода на проучване на RE-LY.

	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Рандомизирани пациенти	6 015	6 076	6 022
Смъртност по			
Честота (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-стойност	0,1308	0,0517	
Съдова смъртност			
Честота (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Рисков коефициент с/у варфарин (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-стойност	0,2081	0,0430	

% се отнася до годишната честота на събитията

Таблицы 12-13 показват резултатите от първичната крайна точка за ефикасност и безопасност в

съответните субпопулации:

За първичната крайна точка инсулт и SEE не бяха идентифицирани субгрупи (т.е. възраст, тегло, пол, бъбречна функция, етническа принадлежност, пр.) с различен рисков коефициент в сравнение с варфарин.

Таблица 12: Рисков коефициент и 95% CI за инсулт/SEE при субгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у варфарин
Възраст(години)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ и < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ and < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ and < 80	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

За първичната крайна точка за опасност от голямо кървене имаше взаимодействие на ефекта от лечението и възрастта. Относителният риск от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличаваше с възрастта. Относителният риск беше най-висок при пациенти ≥ 75 години. Едновременната употреба на антитромботичните средства, ASA или клопидогрел, приблизително удвоява честотата на голямо кървене, както при дабигатран етексилат, така и при варфарин. Нямахме значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти със субгрупите на бъбречната функция и CHADS₂ резултат.

Таблица 13: Рисков коефициент и 95% CI за големи хеморагии по субгрупи

Крайна точка	Дабигатран етексилат 110 mg два пъти дневно с/у варфарин	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно с/у варфарин
Възраст (години)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ и < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ и < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ и < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,874 (0,65; 1,17)
Употреба наASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Употреба на клопидогрел	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (дългосрочно, мултицентрово разширено изпитване на лечението с дабигатран, при пациенти с предсърдно мъждене, които са завършили изпитването RE-LY)

Продължението на изпитването RE-LY (RELY-ABLE) осигурява допълнителна информация за безопасността при кохорта пациенти, които са продължили да приемат дабигатран етексилат, в същата доза, определена в изпитването RE-LY. За изпитването RELY-ABLE са избрани пациенти, които по времето на последната им визита от изпитването RE-LY не са прекъснали лечението за постоянно. Включените пациенти са продължили да приемат същата двойно сляпа доза дабигатран

етексилат, рандомизирано определена в RE-LY, за период до 43 месеца, като продължение след RE-LY (обща средна продължителност RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 години). Подбрани са 5897 пациенти, които представляват 49 % от пациентите първоначално, рандомизирано определени да приемат дабигатран етексилат в RE-LY и 86 % от избраните пациенти в RELY-ABLE.

По време на допълнителните 2,5 години от лечението в RELY-ABLE, с максимална експозиция от над 6 години (обща експозиция в RE-LY + RELY-ABLE) профилът на безопасност на дабигатран етексилат в дългосрочен план е потвърден за двете изпитвани дози 110 mg два пъти дневно. и 150 mg два пъти дневно. Не са наблюдавани нови констатации, свързани с безопасността.

Степените на изходни събития, включително голямо кървене и други събития на кървене съответстват на тези, наблюдавани в RE-LY.

Педиатрична популация (SPAF)

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Pradaxa във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция на тромбоемболични събития при одобрените показания (вж. т. 4.2 за информация относно педиатрична употребата).

Етнически произход (SPAF)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия сред пациентите от европейден, афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Клинична ефикасност и безопасност (лечение на DVT/PE)

Лечение на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) при възрастни пациенти (лечение на DVT/PE)

Ефикасността и безопасността са изследвани в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, проучвания с повтарящо се лечение и паралелни групи RE-COVER и RE-COVER II. В тези проучвания се сравнява дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR 2,0-3,0) при пациенти с остра DVT и/или PE. Основната цел на тези проучвания е да се определи дали дабигатран етексилат има не по-малка ефикасност от варфарин при намаляване възникването на първичната крайна точка, която представлява комбинацията от рецидивираща симптоматична DVT и/или PE и свързаните смъртни случаи в рамките на 6-месечния период на лечение.

В сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II общо 5 153 пациенти са рандомизирани и 5 107 са лекувани.

Продължителността на лечението с фиксираната доза от дабигатран е 174,0 дни без проследяване на коагулацията. Пациентите, рандомизирани за прием на варфарин, са в терапевтичен интервал (INR 2,0 до 3,0) средно 60,6% от времето.

Изпитванията показаха, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от лечението с варфарин (не по-малка ефикасност за RE-COVER и RE-COVER II: 3,6 % за разлика в риска и 2,75 за коефициент на риска).

Таблица 14: Анализ на основната и вторичните крайни цели за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в сборните проучвания RE-COVER и RE-COVER II

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	2 553	2 554
Рецидивиращ и симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Коефициент на риск спрямо варфарин (95% CI)	1,09 (0,77, 1,54)	
Вторични крайни точка		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95% CI	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Симптоматична DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95% CI	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Симптоматичен PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95% CI	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Свързана с VTE смърт	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95% CI	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Смърт по всякаква причина	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95% CI	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Етнически произход (лечение на DVT/PE)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия между пациенти от бялата раса, от афро-американски, латино-американски, японски или китайски произход.

Педиатрична популация (лечение на DVT/PE)

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за подаване на резултатите от проучванията на Прадаха във всички подгрупи от педиатричната популация при лечението на DVT/PE (за информация относно употребата при деца вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран етексилат, прилаган два пъти дневно в продължение на три последователни дни (общо 6 дози) след края на стандартна антикоагулантна терапия са проучвани в отворено проучване на безопасността и поносимостта при 9 юноши (на възраст от 12 до под 18 години) със стабилна форма на заболяването. Всички пациенти са приели начална перорална доза дабигатран етексилат от 1,71 (\pm 10%) mg/kg (80% от дозата при възрастни от 150 mg/70 kg, адаптирана спрямо теглото на пациента). Според концентрацията на дабигатран и резултатите от клиничните оценки, впоследствие дозата е променена на прицелната доза от 2,14 2.14 (\pm 10 %) mg/kg дабигатран етексилат (100 % от дозата при възрастни, адаптирана спрямо теглото на пациента). Изглежда, че този малък брой пациенти в юношеска възраст са понесли дабигатран етексилат под формата на капсули, като е имало само три леки и преходни нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, съобщени при двама пациенти. Въз основа на сравнително ниската експозиция, след 72 часа коагулацията (предполагаема най-ниска концентрация на дабигатран в стационарно състояние или в условия, близки до него) е едва слабо удължена – максимално 1,6 пъти за aPTT, 1,86 пъти за ECT и 1,36 пъти за Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa). Плазмените концентрации на дабигатран, наблюдавани на 72-ия час са сравнително ниски – между 32,9 ng/mL и 97,2 ng/mL при крайните дози между 100 mg и 150 mg (gMean дозо-нормализирана плазмена концентрация на дабигатран от 0,493 ng/mL/mg).

Клинична ефикасност и безопасност (профилактика на DVT/PE)

Профилактика на рецидивираща дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробен емболизъм (PE) при възрастни (профилактика на DVT/PE)

Две рандомизирани, двойно-заслепени проучвания в паралелни групи са проведени при пациенти с предходна антикоагулантна терапия. В RE-MEDY, контролирано с варфарин, са включени пациенти, предходно лекувани в продължение на 3 до 12 месеца, които се нуждаят от допълнително антикоагулантно лечение, а плацебо-контролираното проучване RE-SONATE,, включва пациенти, предходно лекувани в продължение на 6 до 18 месеца с инхибитори на Витамин К.

Целта на проучването RE-MEDY е да се сравнят безопасността и ефикасността на пероралния дабигатран етексилат (150 mg два пъти дневно) с варфарин (целева стойност на INR – 2,0-3,0) при продължително лечение и профилактика на рецидивираща симптоматична DVT и/или PE. Общо 2 866 пациенти са рандомизирани и 2 856 са лекувани. Продължителността на лечението с дабигатран етексилат варира от 6 до 36 месеца (средно – 534,0 дни). Пациентите, лекувани с варфарин, са в терапевтичен интервал (INR 2,0-3,0) средно 64,9 % от времето.

RE-MEDY показва, че лечението с дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно е не по-малко ефикасно от варфарин (не по-малка ефективност: 2,85 за коефициент на риска и 2,8 за разлика в риска).

Таблица 15: Анализ на първичните и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-MEDY

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Варфарин
Лекувани пациенти	1430	1426
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с VTE смърт	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Коефициент на риска спрямо варфарин (95% CI)	1,44 (0,78, 2,64)	
не по-малка ефикасност	2,85	
Пациенти, при които е възникнало събитие към 18-ия месец	22	17
Кумулативен риск към 18-ия месец (%)	1,7	1,4
Разлика в риска спрямо варфарин (%)	0,4	
95% CI		
не по-малка ефикасност	2,8	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % CI	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Симптоматична DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % CI	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Симптоматичен PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % CI	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Свързана с VTE смърт	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % CI	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Смърт по всякаква причина	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % CI	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Целта на проучването RE-SONATE е да се оцени превъзходството на дабигатран етексилат спрямо плацебо при профилактиката на рецидивиращи симптоматични DVT и/или PE при пациенти, преминали предходно лечение от 6 до 18 месеца с антагонисти на Витамин К (ВКА). Планираното лечение е дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно в продължение на 6 месеца, без необходимост от наблюдение.

Проучването RE-SONATE показва превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо по отношение профилактиката на събития с рецидивиращи симптоматични DVT/PE, в т.ч. смърт по необясними причини, с понижаване на риска от 5,6% до 0,4% (намаление на относителния риск 92 % базирано на коефициента на риск) по време на периода на лечение ($p < 0,0001$). Всички вторични анализи и анализи на чувствителността на първичната крайна точка и на всички вторични крайни точки показаха превъзходство на дабигатран етексилат спрямо плацебо.

Проучването включва 12-месечно проследяване за наблюдение след края на лечението. След прекратяване на прилагането на изпитваното лекарство, ефектът се запазил до края на периода на проследяване, което показва поддържане на ефекта от първоначалното лечение с дабигатран етексилат. Не е наблюдаван ребаунд ефект. В края на проследяването събитията с VTE при пациентите, лекувани с дабигатран етексилат е 6,9% спрямо 10,7% в групата с плацебо (коефициент на риска 0,61 (95% ДИ 0,42,0,88) $p = 0,0082$).

Таблица 16: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност (VTE се състои от DVT и/или PE) до края на периода след лечението в проучването RE-SONATE.

	Дабигатран етексилат 150 mg два пъти дневно	Плацебо
Лекувани пациенти	681	662
Рецидивиращ симптоматичен VTE и свързана с него смърт	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Коефициент на риск спрямо плацебо (95% CI)	0,08 (0,02, 0,25)	
p-стойност за превъзходство	< 0,0001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
Рецидивиращ симптоматичен VTE и смърт по всякаква причина	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95% CI	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Симптоматична DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95% CI	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Симптоматичен PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95% CI	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Свързана с VTE смърт	0 (0)	0 (0)
95% CI	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Смърт по необясними причини	0 (0)	2 (0,3 %)
95% CI	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Смърт по всякаква причина	0 (0)	2 (0,3 %)
95% CI	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Етнически произход (профилактика на DVT/PE)

Не са наблюдавани клинично значими етнически различия между пациенти от бялата раса, от афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход.

Педиатрична популация (профилактика на DVT/PE)

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за подаване на резултатите от изпитванията с Прадаха при всички подгрупи от педиатричната популация за профилактика на DVT/PE (за информация относно употребата при деца вж. точка 4.2).

Клинични изпитвания за профилактика на тромбоемболизъм при пациенти със сърдечни клапни протези

В изпитване фаза II дабигатран етексилат и варфарин са проучени при общо 252 пациенти, претърпели наскоро хирургична операция за поставяне на механична сърдечна клапа (т.е. в рамките на настоящата им хоспитализация), както и при пациенти, претърпели операция за поставяне на механична сърдечна клапа преди повече от три месеца. Повече тромбоемболични събития (основно инсулти и симптомни/асимптомни тромбози на протезираните клапи) и повече случаи на кървене са наблюдавани при дабигатран етексилат в сравнение с варфарин. При пациентите в ранния

постоперативен период, масивните кръвоизливи са се проявявали основно като следоперативен хеморагичен перикарден излив, по-специално при пациенти, започнали прием на дабигатран етексилат скоро (на 3-ия ден) след хирургичната операция за смяна на сърдечна клапа (вж. т. 4.3).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение дабигатран етексилат бързо и напълно се превръща в дабигатран, който е активната форма в плазмата. Разцепването на предлекарството дабигатран етексилат чрез катализирана от естераза хидролиза до активното вещество дабигатран е преобладаващата метаболитна реакция. Абсолютната бионаличност на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 6,5%.

След перорално приложение на дабигатран етексилат при здрави доброволци, фармакокинетичният профил на дабигатран в плазмата се характеризира с бързо нарастване на плазмените концентрации с достигане на C_{max} в рамките на 0,5-2,0 часа след приложението.

Абсорбция

Проучване, оценяващо постоперативната абсорбция на дабигатран етексилат 1-3 часа след операция, демонстрира относително бавна абсорбция в сравнение с тази при здрави доброволци, показвайки плавен профил на плазмената концентрация във времето без високи пикови плазмени концентрации. Пикови плазмени концентрации се достигат 6 часа след приложението в постоперативния период поради някои фактори, като например анестезия, стомашно-чревна пареза и хирургични ефекти, независимо от пероралната лекарствена форма. Друго проучване демонстрира, че бавна и закъсняваща абсорбция обикновено се наблюдава само в деня на операцията. На следващите дни абсорбцията на дабигатран е бърза и пикови плазмени концентрации се достигат 2 часа след приложение на лекарствения продукт.

Храната не повлиява бионаличността на дабигатран етексилат, но забавя времето до пиковите плазмени концентрации с 2 часа.

Бионаличността след перорално приложение може да се повиши със 75 % в сравнение с референтната капсулна форма, когато пелетите се приемат без капсулна обвивка от хипромелоза (НРМС). Целостта на капсулите от НРМС винаги трябва да бъде запазена при клинична употреба, за да се избегне неумишленото повишаване на бионаличността на дабигатран етексилат. Следователно, пациентите трябва да бъдат съветвани да не отварят капсулите и да не приемат пелетите самостоятелно (например чрез поръсване върху храна или с напитки) (вж точка 4.2).

Разпределение

Наблюдава се слабо (34-35%), независимо от концентрацията свързване на дабигатран с човешките плазмени протеини. Обемът на разпределение на дабигатран от 60-70 литра превишава общия обем на телесните течности, което означава, че дабигатран има умерено тъканно разпределение. C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето са пропорционални на дозата. Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден краен

полуживот 11 часа при здрави индивиди в старческа възраст. След многократно прилагане се наблюдава терминален полуживот от около 12-14 часа. Полуживотът е независим от дозата. Полуживотът е удължен, ако бъбречната функция е нарушена, както е показано в таблица 17.

Биотрансформация

Метаболизмът и екскрецията на дабигатран са проучени при здрави мъже доброволци след еднократна интравенозна доза дабигатран, белязан с радиоактивен изотоп. След интравенозната доза, произхождащата от дабигатран радиоактивност се елиминира главно с урината (85%). Фекалната екскреция отговаря на 6% от приложената доза. След 168 часа общата радиоактивност се възстановява в рамките на 88-94% от приложената доза.

Дабигатран се подлага на конюгация, при което се образуват фармакологично активни ацилглюкуроници. Съществуват 4 позиционни изомера, 1-О, 2-О, 3-О, 4-О-ацилглюкуронид, всеки от които съставлява по-малко от 10% от общото количество дабигатран в плазмата. Следи от други метаболити се установяват само с високочувствителни аналитични методи. Дабигатран се елиминира главно в непроменена форма с урината с приблизителна скорост 100 ml/min, съответстваща на скоростта на гломерулна филтрация.

Специални популации

Бъбречна недостатъчност

В проучвания фаза I експозицията (AUC) на дабигатран след перорално приложение на Pradaxa е приблизително 2,7 пъти по-висока при доброволци с умерена бъбречна недостатъчност (CrCL между 30 – 50 ml/min), отколкото при тези без бъбречна недостатъчност.

При малък брой доброволци с тежка бъбречна недостатъчност (CrCL 10 - 30 ml/min), експозицията (AUC) на дабигатран е приблизително 6 пъти по-висока, а полуживотът приблизително 2 пъти по-дълъг от наблюдаваните в популация без бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Таблица 17: Полуживот на общия дабигатран при здрави индивиди и индивиди с нарушена бъбречна функция

Скорост на гломеруларната филтрация (CrCL,) [ml/min]	gMean (gCV%; граници) полуживот [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)

Клирънсът на дабигатран чрез хемодиализа е изследван при 7 пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), без предсърдно мъждене. Диализата е проведена със 700 ml/min диализен дебит, продължителност четири часа и скорост на кръвния ток 200 ml/min или 350-390 ml/min. Това води до отстраняване съответно на 50% до 60% от концентрацията на дабигатран. Количеството на лекарството, отстранено чрез диализа, е пропорционално на скоростта на кръвния ток, при скорост на на кръвния ток до 300 ml/min. Антикоагулантната активност на дабигатран намалява с намаляване на плазмените концентрации и ФК/ФД връзката не е била засегната от процедурата.

Медианата на CrCL в проучването RE-LY беше 68.4 ml/min. Почти половината (45.8%) от пациентите в проучването RE-LY са имали CrCL >50- <80 ml/min. Пациентите с умерено бъбречно увреждане (CrCL между 30 и 50 ml/min) сса имали средно 2.29 пъти и 1.81 пъти по-висока пред- и пост- дозова плазмена концентрация на дабигатран, съответно, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане (CrCL ≥ 80 ml/min).

Медианата на CrCl в проучването RE-COVER е 100,4 ml/min. При 21,7% от пациентите е имало бъбречно увреждане в лека степен (CrCl > 50 - <80 ml/min) и при 4,5 % от тях – бъбречно увреждане в умерене степен (CrCl между 30 и 50 ml/min). Пациентите с бъбречно увреждане в лека и умерена степен са имали в стационарно състояние съответно 1,8 пъти и 3,6 пъти средно по-високи плазмени концентрации преди приложение на дозата от дабигатран в сравнение с пациентите с CrCl > 80 ml/min. Сходни стойности на CrCl са установени в RE-COVER II.

Медианата на CrCl в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE са съответно 99,0 ml/min и 99,7 ml/min. При 22,9% и 22,5% от пациентите, стойностите на CrCl са >50 и <80 ml/min, а при 4,8% от тях CrCl е между 30 и 50 ml/min в проучванията RE-MEDY и RE-SONATE.

Пациенти в старческа възраст:

Специфични фармакокинетични проучвания фаза I при пациенти в старческа възраст показват увеличение от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Ефектът на възрастта върху експозицията на дабигатран е потвърден от проучването RE-LY с около 31% по-високо ниво на най-ниската концентрация за индивиди ≥ 75 години и с около 22% по-ниско ниво на най-ниската концентрация при индивиди < 65 години в сравнение с индивиди между 65 и 75 години (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно нарушение

Не се наблюдава промяна в експозицията на дабигатран при 12 пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh B) в сравнение с 12 контроли (вж. точки 4.2 и 4.4).

Телесно тегло

Най-ниските концентрации на дабигатран са около 20% по-ниски при пациенти с телесно тегло > 100 kg в сравнение с 50-100 kg. Мнозинството (80,8%) от индивидите бяха в категорията ≥ 50 kg и < 100 kg без установена ясна разлика (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с телесно тегло ≤ 50 kg клиничните данни са ограничени.

Пол

При пациентите с предсърдно мъждене, пациентите от женски пол са имали средно 30% по-високи стойности на най-ниска и пост-дозова концентрация. Не се изисква корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Етнически произход

Няма клинично значими междуетнически различия между пациенти от европейската раса, пациенти с афро-американски, латино-американски, японски и китайски произход по отношение на фармакокинетиката и фармакодинамиката на дабигатран.

Фармакокинетични взаимодействия

Предлекарството дабигатран етексилат, а не дабигатран, е субстрат на ефлуксияния транспортерен P-гр. По тази причина са направени изследвания върху едновременната употреба с инхибитори на P-гр транспортери (амиодарон, верапамил, кларитромицин, хинидин, дронедазон, тикагрелор и кетоконазол), както и с индуктори (рифампицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

In vitro проучвания за взаимодействие не показват инхибиране или индуциране на главните изоензими на цитохром P450. Това се потвърждава от *in vivo* проучвания с участието на здрави доброволци, които не показват взаимодействие между това лечение и следните лекарствени продукти: аторвастатин (CYP3A4), дигоксин (взаимодействие с транспортния P-гр) и диклофенак (CYP2C9).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Ефектите, наблюдавани в изпитвания за токсичност на многократните дози, се дължат на засиления фармакодинамичен ефект на дабигатран.

Ефект върху женската репродуктивност е наблюдаван под формата на намаляване на броя на имплантациите и повишаване на предимплантационните загуби при доза 70 mg/kg (5-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти). При дози, които са токсични за майките (5- до 10-кратното ниво на плазмена експозиция при пациенти), при плъхове и зайци се наблюдава намаляване на телесното тегло и жизнеспособността на фетуса, заедно с повишаване на феталните вариации. В пренатални и постнатални проучвания е наблюдавано повишаване на феталната смъртност при дози,

които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

Дългосрочните токсикологични изследвания при плъхове и мишки не показаха данни за туморогенен потенциал на дабигатран до максимални дози от 200 mg/kg.

Дабигатран, активната част от дабигатран етексилат мезилат, е устойчив в околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

- Винена киселина
- Арабска гума
- Хипромелоза
- Диметикон 350
- Талк
- Хидроксипропилцелулоза

Състав на капсулата

- Карагенан
- Калиев хлорид
- Титанов диоксид
- Индигокармин (E132)
- Сънсет жълто (E110)
- Хипромелоза

Черно печатно мастило

- Шеллак
- Черен железен оксид (E172)
- Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка: 3 години

След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да се използва до 4 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка, съдържаща 10 x 1, 30 x 1 или 60 x 1 твърди капсули, групова опаковка, съдържаща 3 опаковки от 60 x 1 твърди капсули (180 твърди капсули) и групова опаковка, съдържаща 2 опаковки от 50 x 1 твърди капсули (100 твърди капсули) в перфорирани алуминиеви еднодозови блистери. Картонени опаковки, съдържащи 6 блистерни ленти (60 x 1) в перфорирани алуминиеви еднодозови бели блистери. Блистерът се състои от алуминиево фолио от горната страна, обвито с кополимери на поливинилхлоридвинилацетат акрилат (PVACAC) в контакт с продукта и алуминиево фолио от долната страна, обвито с поливинилхлорид (PVC) в контакт с продукта.

Полипропиленова бутилка, съдържаща 60 твърди капсули, с капачка на винт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При изваждане на Pradaха капсули от блистерната опаковка трябва да бъдат спазвани следните указания:

- Твърдите капсули трябва да бъдат извадени чрез отлепване на задното фолио на блистерната карта.
- Твърдите капсули не трябва са бъдат изваждани през блистерното фолио.
- Блистерното фолио трябва да бъде обелвано само когато е необходимо да се приеме твърда капсула.

При изваждане на твърда капсула от бутилката, моля спазвайте следните указания:

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 август 2011 г.
Дата на последно подновяване: 17 Януари 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да изпълнява изискваните дейности и действия, свързани с лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

За всяко от терапевтичните показания, ПРУ трябва да предостави обучителен пакет, предназначен за всички лекари, за които се предполага, че ще предписват Pradaxa. Обучителният пакет е предназначен за повишаване на вниманието към потенциалния риск от кървене, по време на терапията с Pradaxa и предоставяне на ръководство за управлението на този риск.

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с плана за комуникация, със съответния национален регулаторен орган, преди да разпространи обучителния пакет. Обучителният пакет за всички терапевтични показания трябва да бъде готов за разпространение преди обявяването на новото показание в държава-членка.

Обучителният пакет за лекари трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписващия лекар
- Сигнални карти на пациента

Ръководството за предписващия лекар трябва да съдържа следната ключова информация за безопасността:

- Подробна информация за популациите, с потенциално по-висок риск от кървене
- Информация за лекарствените продукти, които са противопоказани или които трябва да бъдат прилагани с повишено внимание, поради повишен риск от кървене и/или повишена концентрация на дабигатран
- Противопоказание при пациенти със сърдечни клапни протези, изискващи антикоагулантно лечение.
- Препоръка да не се използва Pradaxa при пациенти със сърдечни клапни протези
- Препоръка за измерване на бъбречната функция
- Препоръки за намаляване на дозата при рискови популации
- Мерки, в случаи на предозиране
- Употреба на коагулационни тестове и интерпретацията им
- Че на всички пациенти трябва да бъде предоставена Сигнална карта на пациента и да бъде обсъдено следното:
 - Признаци или симптоми на кървене, и кога да се потърси консултация с медицински специалист
 - Значението на придържането към лечението
 - Необходимостта пациентът да носи винаги със себе си своята Сигнална карта
 - Необходимостта да информира медицинските специалисти за всички лекарства, които приема в момента
 - Необходимостта да информира медицинските специалисти, че приемат Pradaxa в случай, че на пациента му предстои операция или инвазивна процедура
- Инструкция как да се приема Pradaxa

Освен това, във всяка лекарствена опаковка, ПРУ трябва да осигури сигналната карта на пациента, текста на която се съдържа в Приложение III.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР за 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 75 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР за 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ГУПОВА ОПАКОВКА ОТ 180 (3 ОПАКОВКИ ОТ 60 ТВЪРДИ КАПСУЛИ) – БЕЗ BLUE BOX - 110 mg ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 x 1 твърди капсули. Компонент на групова опаковка, не се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**БАНДЕРОЛ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 180 (3 ОПАКОВКИ ОТ 60 ТВЪРДИ КАПСУЛИ)
ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX- 110 mg ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 180 (3 опаковки от 60 x 1) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 100 (2 ОПАКОВКИ ОТ 50 ТВЪРДИ КАПСУЛИ) – БЕЗ BLUE BOX
- 110 mg ТВЪРДИ КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 110 mg дабигатран етексилат (като мезилаг).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 x 1 твърди капсули. Компонент на групова опаковка, не се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**БАНДЕРОЛ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 100 (2 ОПАКОВКИ ОТ 50 ТВЪРДИ КАПСУЛИ)
ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX- 110 mg ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (2 опаковки от 50 x 1) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР за 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 твърди капсули

30 x 1 твърди капсули

60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/009 10 x 1 капсули
EU/1/08/442/010 30 x 1 капсули
EU/1/08/442/011 60 x 1 капсули
EU/1/08/442/019 60 x 1 капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 180 (3 ОПАКОВКИ ОТ 60 ТВЪРДИ КАПСУЛИ) – БЕЗ BLUE BOX-150 mg ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60x1 твърди капсули. Компонент на групова опаковка, не се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**БАНДЕРОЛ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 180 (3 ОПАКОВКИ ОТ 60 ТВЪРДИ КАПСУЛИ)
ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX- 150 mg ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 180 (3 опаковки от 60 x 1) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 100 (2 ОПАКОВКИ ОТ 50 ТВЪРДИ КАПСУЛИ) – БЕЗ BLUE BOX-150 mg ТВЪРДИ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилаг).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50x1 твърди капсули. Компонент на групова опаковка, не се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**БАНДЕРОЛ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 100 (2 ОПАКОВКИ ОТ 50 ТВЪРДИ КАПСУЛИ)
ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX- 150 mg ТВЪРДИ
КАПСУЛИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 100 (2 опаковки от 50 x 1) твърди капсули.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЕЛИТЕ БЛИСТЕРИ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЕЛИТЕ БЛИСТЕРИ И ЛЕНТИ

БЛИСТЕР ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЕЛИТЕ БЛИСТЕРИ И ЛЕНТИ

БЛИСТЕР ЗА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне продуктът трябва да се използва до 4 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 75 mg (приложимо за картонената опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО/А

Всяка твърда капсула съдържа 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне продуктът трябва да се използва до 4 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg (приложимо за картонената опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 150 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Капсулата трябва да се поглъща цяла, да не се дъвче или разчупва.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Опаковката съдържа сигнална карта на пациента

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне продуктът трябва да се използва до 4 месеца.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 150 mg (приложимо за картонената опаковка, не е приложимо за етикета на бутилката)

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Pradaxa 75 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Pradaxa
3. Как да приемате Pradaxa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pradaxa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва

Pradaxa е лекарствен продукт, който съдържа активното вещество дабигатран етексилат. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Pradaxa се използва за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става при възрастни.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Pradaxa

Не приемайте Pradaxa

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно понижена бъбречна функция.
- ако в момента имате кръвоизлив.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което създава риск от тежък кръвоизлив.
- ако при Вас е налице повишена тенденция към кръвоизливи, която може да бъде вродена, с неизвестен произход или причинена от други лекарства.
- ако имате силно понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт.
- ако приемате кетоконазол или итраконазол перорално, лекарство за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате циклоспорин, лекарство предпазващо отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, предотвратяващо повторна поява на неравномерен сърдечен ритъм
- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр., варфарин, ривароксабан, аписабан, хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение или докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, през който се влиза хепарин,

- за да го поддържа отворен.
- ако са Ви поставени изкуствени сърдечни клапи

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Pradaxa. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с Pradaxa, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция. Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено което и да е от включените в следния списък:

- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове, употребата на Pradaxa не се препоръчва.
- ако при Вас е налице повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят в следните ситуации:
 - ако наскоро сте имали кръвоизлив
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последните месеци.
 - ако сте имали сериозно нараняване (например костна фрактура, нараняване на главата или каквото и да е нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене, като апсирин (ацетилсалицилова киселина), клопидогрел, тикагрелор.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства, като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате нарушена бъбречна функция или ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина).
 - ако сте над 75 години.
 - ако тежите 50 kg или по-малко.
- ако сте имали или ако при Вас са установени условия, които повишават риска от инфаркт.
- ако Ви предстои планова операция. Pradaxa трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Ако е възможно, Pradaxa трябва да се спре поне 24 часа преди операцията. При пациенти с по-висок риск от кървене, лекарят може да реши да спре лечението по-рано.
- ако трябва да претърпите спешна операция. Ако е възможно, операцията трябва да бъде отложена за най-малко 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да бъде отлагана, може да съществува повишен риск от кървене. Вашият лекар ще прецени риска от кървене и спешността на операцията.
- ако имате поставена тръбичка (катетри) в гърба:
Във Вашия гръб може да бъде поставена тръбичка, например за анестезия или за облекчаване на болката по време на или след операцията. Ако Ви е предписан Pradaxa след отстраняване на катетъра, Вашият лекар трябва да Ви изследва периодично.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля потърсете спешна медицинска помощ. Може да е наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.

Деца и юноши

Pradaxa не трябва да използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Pradaxa

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Например:

- Лекарства, които намаляват съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан)
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. аспирин)
- Жълт кантарион, растително лекарство за лечение на депресия
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане
- Рифампицин или кларитромицин, два антибиотика
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедазон, хинидин, верапамил)

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 150 mg Pradaxa, приемана веднъж дневно като две капсули от 75 mg, защото рискът Ви от кървене може да бъде повишен. Pradaxa и тези лекарства трябва да бъдат приемани по едно и също време.

Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, и функцията на Вашите бъбреци е намалена повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 75 mg Pradaxa, защото рискът Ви от кървене може да бъде повишен.

- Лекарства срещу гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол), освен ако те се нанасят само по кожата
- Лекарства за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (напр. такролимус, циклоспорин).
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир)
- Лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Ефектите на Pradaxa върху бременността и новороденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате Pradaxa, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Pradaxa.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Pradaxa.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефектите на Pradaxa върху способността за шофиране и работа с машини.

Pradaxa съдържа сънсет жълто (E110)

Това лекарство съдържа оцветител, наречен сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Pradaxa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 220 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 110 mg).

Ако бъбречната Ви функция е намалена повече от половината или сте на възраст 75 години или повече, препоръчаната доза е 150 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, препоръчаната доза е

150 mg веднъж дневно (приета като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, и функцията на Вашите бъбреци е намалена повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 75 mg Pradaxa, защото рискът Ви от кървене може да бъде повишен.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 28-35 дни.

И при двата вида протезиране не трябва да се започва лечение, ако се наблюдава кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да бъде започнато в деня след операцията, дозирането трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Когато изваждате Pradaxa капсули от блистерната опаковка, моля спазвайте следните указания

- извадете капсулите чрез отлепване на фолиото на блистера.
- не избутвайте капсулите през блистерното фолио.
- не отлепвайте блистерното фолио предварително, преди да се наложи да приемете капсулата.

Когато изваждате Pradaxa капсули от бутилката, моля спазвайте следните указания

- натиснете и завъртете, за да отворите бутилката.

Промяна на лечението с антикоагуланти

- *Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагулант, приложен инжекционно*

Не започвайте лечение с инжекционен антикоагулант (например хепарин) в рамките на 24 часа след приема на последната доза Pradaxa.

- *Преминаване от лечение с инжекционно приложен антикоагулант към лечение с Pradaxa*

Започнете приема на Pradaxa 0-2 часа преди времето, когато би трябвало да се постави следващата инжекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pradaxa

Ако приемете повече от необходимата доза Pradaxa, Вие сте изложени на повишен риск от кръвоизлив. Вашият лекар може да проведе кръвен тест, за да определи риска от кървене. Незабавно информирайте Вашият лекар, ако приемете по-голяма от предписаната доза Pradaxa. Ако се появи кървене, може да се наложи хирургично лечение или лечение с кръвопреливане.

Ако сте пропуснали да приемете Pradaxa

Продължете да приемете Вашите оставащи дневни дози Pradaxa по същото време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако сте спрели приема на Pradaxa

Приемайте Pradaxa точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на Pradaxa, преди да се

консултирате най-напред с Вашия лекар. Спирането на приема на Pradaxa може да увеличи риска от образуване на кръвен съсирек при пациенти, лекувани след протезиране на колянна или тазобедрена става.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, и това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Pradaxa действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кръвене.

Може да настъпи голямо или тежко кръвене, което представлява най-сериозната нежелана реакция, и което, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи тези кръвоизливи може да не са видими.

Ако при Вас се появи кръвене, което не спира само или ако установите признаци на прекомерно кръвене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или неочакван оток), незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад на количеството на хемоглобина (вещество в червените кръвни клетки)
- отклонения в чернодробните функционални тестове

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кръвене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (включително кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, в ректума, под кожата, в ставите, от или след нараняване, или след операция.
- образуване на кръвонасядане или синини след операцията
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторни тестове
- спад в броя на червените кръвни клетки
- намаляване на процента на червените кръвни клетки
- алергична реакция
- повръщане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене
- отделяне на малко количество течност от разреза при хигургична процедура
- секречия от раната (отделяне на течност от оперативната рана)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кръвене
- кръвене може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетъра във вената
- отделяна кръвениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър
- изкашляне на кръв или кръвава хрчка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта

- спад в броя на червените кръвни клетки след операция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, сърбящи грапавини
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (вкл.язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- болка в стомаха или корема
- лошо храносмилане
- затруднено преглъщане
- отделяне на течност от раната
- отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някаквинежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pradaxa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:” Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: След отваряне лекарството трябва да се употреби до 4 месеца. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pradaxa

- Активното вещество е дабигатран, който се прилага под формата на 75 mg или дабигатран етексилат (като мезилат).
- Другите съставки са винена киселина, арабска гума, хипромелоза, диметикон 350, талк и хидроксипропилцелулоза.
- Капсулата съдържакарагенан, калиев хлорид, титанов диоксид, индигокармин, сънсет жълто (E110) и хипромелоза.
- Черното печатно мастило съдържа шеллак, черен железен оксид и калиев хидроксид.

Как изглежда Pradaxa и какво съдържа опаковката

Pradaxa е твърда капсула.

Pradaxa 75 mg твърди капсули имат светлосиня непрозрачна капачка и кремаво непрозрачно тяло. Логото на компанията Boehringer Ingelheim е отпечатано на капачката, а на тялото на капсулата е отпечатан код "R75".

Pradaxa 75 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, или 60 x 1 капсули в алуминиеви перфорирани еднодозови блистери. Освен това, Pradaxa 75 mg твърди капсули се предлагат и в опаковки, съдържащи 60 x 1 капсули в алуминиеви перфорирани еднодозови бели блистери.

Pradaxa 75 mg твърди капсули се предлагат също в пропиленови (пластмасови) бутилки с 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

и

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Pradaxa 110 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Pradaxa
3. Как да приемате Pradaxa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pradaxa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва

Pradaxa е лекарствен продукт, който съдържа активното вещество дабигатран етексилат. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Pradaxa се използва за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става при възрастни.

Pradaxa е лекарство, което се използва за понижаване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек при възрастни с нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене) и допълнителни рискови фактори. Pradaxa е кръворазреждащо лекарство, което понижава риска от образуване на кръвни съсиреци.

Pradaxa е лекарство, което се използва за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, както и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Pradaxa

Не приемайте Pradaxa

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате силно понижена бъбречна функция.
- ако в момента имате кръвоизлив.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което създава риск от тежък кръвоизлив.
- ако при Вас е налице повишена тенденция към кръвоизливи, която може да бъде вродена, с неизвестен произход или причинена от други лекарства.
- ако имате силно понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт.
- ако приемате кетоназол или итраконазол перорално, лекарства за лечение на гъбични инфекции.

- ако приемате циклоспорин, лекарство предпазващо отхвърлянето на органи след трансплантация.
- ако приемате дронедарон, лекарство, предотвратяващо повторна поява на неравномерен сърдечен ритъм
- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр., варфарин, ривароксабан, апиксабан, хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение или докато Ви е поставен катетър във вена или артерия, през който се влиза хепарин, за да го поддържа отворен.
- ако са Ви поставени изкуствени сърдечни клапи

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Pradaxa. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с Pradaxa, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция. Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено което и да е от включените в следния списък:

- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове, употребата на Pradaxa не се препоръчва.
- ако при Вас е налице повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят в следните ситуации:
 - ако наскоро сте имали кръвоизлив
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последните месеци.
 - ако сте имали сериозно нараняване (например костна фрактура, нараняване на главата или каквото и да е нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене, като аспирин (ацетилсалицилова киселина), клопидогрел, тикагрелор.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства, като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате нарушена бъбречна функция или ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина).
 - ако сте над 75 години.
 - ако тежите 50 kg или по-малко.
- ако сте имали или ако при Вас са установени условия, които повишават риска от инфаркт.
- ако Ви предстои планова операция. Pradaxa трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Ако е възможно, Pradaxa трябва да се спре поне 24 часа преди операцията. При пациенти с по-висок риск от кървене, лекарят може да реши да спре лечението по-рано.
- ако трябва да претърпите спешна операция. Ако е възможно, операцията трябва да бъде отложена за най-малко 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да бъде отлагана, може да съществува повишен риск от кървене. Вашият лекар ще прецени риска от кървене и спешността на операцията.
- ако имате поставена тръбичка (катетри) в гърба:
Във Вашия гръб може да бъде поставена тръбичка, например за анестезия или за облекчаване на болката по време на или след операцията. Ако Ви е предписан Pradaxa след отстраняване на катетъра, Вашият лекар трябва да Ви изследва периодично.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля потърсете

спешна медицинска помощ. Може да е наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.

Деца и юноши

Pradaxa не трябва да използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Pradaxa

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да сте приемали други лекарства. Например:

- Лекарства, които намаляват съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан)
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. аспирин)
- Жълт кантарион, растително лекарство за лечение на депресия
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане
- Рифампицин или кларитромицин, два антибиотика
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил)

Предотвратяване на формирането на кръвни съсиреци след операция за смяна на колянна или тазобедрена става.

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 150 mg Pradaxa, приемана веднъж дневно като две капсули от 75 mg, защото рискът Ви от кървене може да бъде повишен. Pradaxa и тези лекарства трябва да бъдат приемани по едно и също време.

Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, и функцията на Вашите бъбреци е намалена повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 75 mg Pradaxa, защото рискът Ви от кървене може да бъде повишен.

Предотвратяване на запушване на кръвоносните съдове на мозъка или тялото с кръвен съсирек, развиващ се след нарушен сърдечен ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване.

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи верапамил, лечението с Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приети като една капсула 110 mg два пъти дневно, защото Вашият риск от кървене може да бъде увеличен. Pradaxa и верапамил съдържащи лекарствени продукти, трябва да се приемат едновременно.

- Лекарства срещу гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол), освен ако те се нанасят само по кожата
- Лекарствени продукти за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (като такролимус, циклоспорин)
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир)
- Лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Ефектите на Pradaxa върху бременността и новороденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате Pradaxa, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детородна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Pradaxa.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Pradaxa.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефектите на Pradaxa върху способността за шофиране и работа с машини.

Pradaxa съдържа сънсет жълто (E110)

Това лекарство съдържа оцветител, наречен сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Pradaxa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Приемайте Pradaxa съгласно препоръките, при следните условия:

Профилактика на образуване на кръвен съсирек след протезиране на колянна или тазобедрена става

Препоръчителната доза е 220 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 110 mg).

Ако бъбречната Ви функция е намалена повече от половината или сте на възраст 75 години или повече, препоръчаната доза е 150 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи амиодарон, хинидин или верапамил, препоръчаната доза е 150 mg веднъж дневно (приета като 2 капсули от 75 mg).

Ако приемате лекарства, съдържащи верапамил, и функцията на Вашите бъбреци е намалена повече от наполовина, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 75 mg Pradaxa, защото рискът Ви от кръвене може да бъде повишен.

След протезиране на колянната става

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Ви трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Ви трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 28-35 дни.

И при двата вида протезиране не трябва да се започва лечение, ако се наблюдава кръвене от мястото на операцията. Ако лечението не може да бъде започнато в деня след операцията, дозирането трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Профилактика на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван при нарушения на сърдечния ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване.

Препоръчителната доза е 300 mg приемана като капсула от 150 mg два пъти дневно.

Ако сте на 80 години или по-възрастни, препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, приемана като капсула от 110 mg два пъти дневно.

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи верапамил, лечението с Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приети като една капсула 110 mg два пъти дневно, защото Вашият риск от кървене може да бъде увеличен.

Ако при Вас съществува по-висок риск от кървене, Вашият лекар може да реши да Ви предпише доза Pradaxa 220 mg, приемана като капсула от 110 mg два пъти дневно.

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Когато изваждате Pradaxa капсули от блистерната опаковка, моля спазвайте следните указания

- извадете капсулите чрез отлепване на фолиото на блистера карта.
- не избутвайте капсулите през блистерното фолио.
- не отлепвайте блистерното фолио предварително, преди да се наложи да приемете капсулата .

Когато изваждате Pradaxa капсули от бутилката, моля спазвайте следните указания

- натиснете и завъртете, за да отворите бутилката.

Промяна на лечението с антикоагуланти

- Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагулант, приложен инжекционно:

Профилактика на образуване на кръвен съсирек след протезиране на колянна или тазобедрена става
Не започвайте лечение с инжекционен антикоагулант (например хепарин) в рамките на 24 часа след приема на последната доза Pradaxa.

Профилактика на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван при нарушения на сърдечния ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване.

Не започвайте лечение с инжекционен антикоагулант (например хепарин) в рамките на 12 часа след приема на последната доза Pradaxa.

- Преминаване от лечение с инжекционно приложен антикоагулант към лечение с Pradaxa:

Започнете приема на Pradaxa 0-2 часа преди времето, когато би трябвало да се постави следващата инжекция.

Профилактика на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван при нарушения на сърдечния ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване.

- Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти (напр. фенпрокумон):

Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти.

- Преминаване от лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти (напр. фенпрокумон) към лечение с Pradaxa:

Прекратете приемането на лекарството съдържащо витамин-К антагонист. Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете лечение с Pradaxa.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pradaxa

Ако приемете повече от необходимата доза Pradaxa, Вие сте изложени на повишен риск от кръвоизлив. Вашият лекар може да проведе кръвен тест, за да определи риска от кървене.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако приемете по-голяма от предписаната доза Pradaxa. Ако се

появи кървене, може да се наложи хирургично лечение или лечение с кръвопреливане.

Ако сте пропуснали да приемете Pradaxa

Профилактика на образуване на кръвен съсирек след протезиране на колянна или тазобедрена става
Продължете да приемете Вашите оставащи дневни дози Pradaxa по същото време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Профилактика на запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван при нарушения на сърдечния ритъм и лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване
Пропуснатата доза може да бъде приета до 6 часа преди времето на следващата. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите.

Ако сте спрели приема на Pradaxa

Приемайте Pradaxa точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на Pradaxa, преди да се консултирате най-напред с Вашия лекар. Спирането на приема на Pradaxa може да увеличи риска от образуване на кръвен съсирек при пациенти, лекувани след протезиране на колянна или тазобедрена става, или да увеличи риска от запушване на кръвоносен съд при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, и това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Pradaxa действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кървене. Може да настъпи голямо или тежко кървене, което представлява най-сериозната нежелана реакция и което, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи, тези кръвоизливи може да не са видими.

Ако при Вас се появи кървене, което не спира само или ако установите признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или неочакван оток), незабавно се консултирайте с Вашия лекар незабавно. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замаяване.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- спад на нивото на хемоглобин в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- отклонения в чернодробните функционални тестове

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните

- пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), от хемороиди, в ректума, под кожата, , в ставите, от или след нараняване, или след операция .
- образуване на кръвонасядане или синини след операцията
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторни тестове
- спад в броя на червените кръвни клетки
- спад в процента на червените кръвни клетки
- алергична реакция
- повръщане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене
- отделяне на малко количество течност от разреза при хигургична процедура
- секреция от раната (отделяне на течност от оперативната рана)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене
- кървене може да възникне в мозъка, от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетъра във вената
- отделяна кръвениста течност от мястото на поставяне на венозен катетър
- изкашляне на кръв или кървава хрчка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- спад в броя на червените кръвни клетки след операциясериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, сърбящи грапавини
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (вкл.язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- болка в стомаха или корема
- лошо храносмилане
- затруднено преглъщане
- отделяне на течност от раната
- отделяне на течност от раната след операция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене

Предотвратяване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек образуван след нарушения на сърдечния ритъм

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или подкожно
- спад в броя на червените кръвни клетки
- болка в стомаха или корема
- лошо храносмилане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне от от хемороиди, в ректума или в мозъка.
- образуване на кръвонасядане
- изкашляне на кръв или кървава хрчка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- спад на нивото на хемоглобина (вещество в червените кръвни клетки)

- алергична реакция
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (вкл.язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- повръщане
- затруднено преглъщане
- отклонения в чернодробните лабораторни тестове

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне в става, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, сърбящи грапавини
- намаляване на процента на червените кръвни клетки
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене

По време на клинично проучване, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Pradaxa са били числено повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, в ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или подкожно
- лошо храносмилане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне в става или от травма
- кървене може да възникне от възпалени или невъзпалени хемороиди.
- спад в броя на червените кръвни клетки
- образуване на хематом
- изкашляне на кръв или кървава храчка
- алергична реакция
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- гадене
- повръщане
- болка в корема или стомаха
- често изхождане или втечнени изпражнения
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция
- повишени нива на чернодробни ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кръвене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената, или от мозъка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, повдигнати, сърбящи грапавини
- затруднение при преглъщане
- намаляване на процента на червените кръвни клетки

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене
- спад в обема на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- понижаване на броя на червените кръвни клетки
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите вследствие на проблеми с черния дроб или кръвта

В програмата на проучването, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Pradaxa са били повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска. Не се наблюдава дисбаланс в степента на възникване на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с дабигатран в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pradaxa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: След отваряне лекарството трябва да се употреби до 4 месеца. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pradaxa

- Активното вещество е дабигатран, който се прилага под формата на 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Другите съставки са винена киселина, арабска гума, хипромелоза, диметикон 350, талк и хидроксипропилцелулоза.
- Капсулата съдържа екстракта на кармин, калиев хлорид, титанов диоксид, индиго кармин, сънсет

- жълто (E110) и хипромелоза.
- Черното печатно мастило съдържа шеллак, черен железен оксид и калиев хидроксид.

Как изглежда Pradaxa и какво съдържа опаковката

Pradaxa е твърда капсула.

Pradaxa 110 mg твърди капсули имат светлосиня непрозрачна капачка и кремаво непрозрачно тяло. Логото на компанията Boehringer Ingelheim е отпечатано на капачката, а на тялото на капсулата е отпечатан код "R110".

Pradaxa 110 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, групова опаковка, съдържаща 3 опаковки от 60 x 1 твърди капсули (180 твърди капсули) или групова опаковка, съдържаща 2 опаковки от 50 x 1 твърди капсули (100 твърди капсули) в алуминиеви перфорирани еднодозови блистери. Освен това, Pradaxa 110 mg твърди капсули се предлагат и в опаковки, съдържащи 60 x 1 капсули в алуминиеви перфорирани еднодозови бели блистери.

Pradaxa 110 mg твърди капсули се предлагат също в пропиленови (пластмасови) бутилки с 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

и

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя

Pradaxa 150 mg твърди капсули дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Pradaxa
3. Как да приемате Pradaxa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pradaxa
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва

Pradaxa е лекарствен продукт, който съдържа активното вещество дабигатран етексилат. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

Pradaxa е лекарство, което се използва за понижаване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек при възрастни с нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене) и допълнителни рискови фактори. Pradaxa е кръворазреждащо лекарство, което понижава риска от образуване на кръвни съсиреци.

Pradaxa е лекарство, което се използва за лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, както и за предотвратяване на повторното им образуване.

2. Какво е трябва да знаете преди да приемете Pradaxa

Не приемайте Pradaxa

- ако сте алергични към дабигатран етексилат или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате силно понижена бъбречна функция.
- ако в момента имате кръвоизлив.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което създава риск от тежък кръвоизлив.
- ако при Вас е налице повишена тенденция към кръвоизливи, която може да бъде вродена, с неизвестен произход или причинена от други лекарства.
- ако имате силно понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт.
- ако приемате кетоконазол или итраконазол перорално, лекарства за лечение на гъбични инфекции.
- ако приемате циклоспорин, лекарство предпазващо отхвърлянето на органи след трансплантация.

- ако приемате дронедарон, лекарство, предотвратяващо повторна поява на неравномерен сърдечен ритъм
- ако приемате лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци (напр., варфарин, ривароксабан, апиксабан, хепарин), освен при промяна на антикоагулантното лечение или докато Ви е поставен катетър във вена, или артерия, през който се влиза хепарин, за да го поддържа отворен.
- ако са Ви поставени изкуствени сърдечни клапи

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Pradaxa. Може също да се наложи да говорите с Вашия лекар по време на лечението с Pradaxa, ако усетите симптоми или ако Ви предстои хирургична операция. Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено което и да е от включените в следния списък:

- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове, употребата на Pradaxa не се препоръчва.
- ако при Вас е налице повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят в следните ситуации:
 - ако наскоро сте имали кръвоизлив
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последните месеци.
 - ако сте имали сериозно нараняване (например костна фрактура, нараняване на главата или каквото и да е нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако страдате от възпаление на хранопровода или стомаха.
 - ако имате проблеми с връщане на стомашен сок в хранопровода.
 - ако приемате лекарства, които могат да повишат риска от кървене, като апсирин (ацетилсалицилова киселина), клопидогрел, тикагрелор.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарства, като диклофенак, ибупрофен, пироксикам.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако знаете, че имате нарушена бъбречна функция или ако страдате от дехидратация (симптомите включват жажда и отделяне на намалено количество тъмно оцветена (концентрирана) урина).
 - ако сте над 75 години.
 - ако тежите 50 kg или по-малко.
- ако сте имали или ако при Вас са установени условия, които повишават риска от инфаркт.
- ако Ви предстои планова операция. Pradaxa трябва да се спре временно поради увеличен риск от кървене по време на и малко след операцията. Ако е възможно, Pradaxa трябва да се спре поне 24 часа преди операцията. При пациенти с по-висок риск от кървене, лекарят може да реши да спре лечението по-рано.
- ако трябва да претърпите спешна операция. Ако е възможно, операцията трябва да бъде отложена за най-малко 12 часа след последната доза. Ако операцията не може да бъде отлагана, може да съществува повишен риск от кървене. Вашият лекар ще прецени риска от кървене и спешността на операцията.
- ако имате поставена тръбичка (катетри) в гърба:
Във Вашия гръб може да бъде поставена тръбичка, например за анестезия или за облекчаване на болката по време на или след операцията. Ако Ви е предписан Pradaxa след отстраняване на катетъра, Вашият лекар трябва да Ви изследва периодично.
- ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля потърсете спешна медицинска помощ. Може да е наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.

Деца и юноши

Pradaxa не трябва да използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Pradaxa

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да сте приемали други лекарства. Например:

- Лекарства, които намаляват съсирването на кръвта (напр. варфарин, фенпрокумон, хепарин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, ривароксабан)
- Противовъзпалителни средства и болкоуспокояващи лекарства (напр. аспирин)
- Жълт кантарион, растително лекарство за лечение на депресия
- Лекарства за лечение на депресия, наречени селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или селективни серотонин-норепинефрин инхибитори на обратното захващане
- Рифампицин или кларитромицин, два антибиотика
- Лекарства за лечение на нарушен сърдечен ритъм (напр. амиодарон, дронедарон, хинидин, верапамил).

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи верапамил, лечението с Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приети като една капсула 110 mg два пъти дневно, защото Вашият риск от къвене може да бъде увеличен. Pradaxa и верапамил съдържащи лекарствени продукти, трябва да се приемат едновременно.

- Лекарства срещу гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол), освен ако те се нанасят само по кожата
- Лекарствени продукти за предпазване от органно отхвърляне след трансплантация (като такролимус, циклоспорин)
- Антивирусни лекарства срещу СПИН (напр. ритонавир)
- Лекарства за лечение на епилепсия (напр. карбамазепин, фенитоин)

Бременност и кърмене

Ефектите на Pradaxa върху бременността и новороденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате Pradaxa, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Pradaxa.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Pradaxa.

Шофиране и работа с машини

Не са известни ефектите на Pradaxa върху способността за шофиране и работа с машини.

Pradaxa съдържа сънсет жълто (E110)

Това лекарство съдържа оцветител, наречен сънсет жълто (E110), който може да причини алергични реакции.

3. Как да приемате Pradaxa

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни за нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 300 mg, приемана като капсула от 150 mg два пъти дневно.

Ако сте на 80 години или по-възрастни, препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg, приемана като

капсула от 110 mg два пъти дневно.

Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи верапамил, лечението с Pradaxa трябва да се намали на 220 mg, приети като една капсула 110 mg два пъти дневно, защото Вашият риск от кървене може да бъде увеличен.

Ако при Вас има повишен риск от кървене, Вашият лекар може да Ви предпише доза Pradaxa 220 mg приемана като капсула от 110 mg два пъти дневно.

Pradaxa може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете капсулата, и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Когато изваждате Pradaxa капсули от блистерната опаковка, моля спазвайте следните указания

- извадете капсулите чрез отлепване на фолиото на блистерната карта.
- не избутвайте капсулите през блистерното фолио.
- не отлепвайте блистерното фолио предварително, преди да се наложи да приемете капсулата.

Когато изваждате Pradaxa капсули от бутилката, моля спазвайте следните указания

- натиснете и завъртете, за да отворите бутилката.

Промяна на лечението с антикоагуланти

- Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагулант, приложен инжекционно:

Не започвайте лечение с инжекционен антикоагулант (например хепарин) в рамките на 24 часа след приема на последната доза Pradaxa.

- Преминаване от лечение с инжекционно приложен антикоагулант към лечение с Pradaxa:

Започнете приема на Pradaxa 0-2 часа преди времето, когато би трябвало да се постави следващата инжекция.

- Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти (напр. фенпрокумон):

Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти.

- Преминаване от лечение с антикоагуланти, съдържащи витамин-К антагонисти (напр. фенпрокумон) към лечение с Pradaxa:

Прекратете приемането на лекарството съдържащо витамин-К антагонист. Вашият лекар ще трябва да направи кръвни изследвания и да Ви инструктира кога да започнете лечение с Pradaxa.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pradaxa

Ако приемете повече от необходимата доза Pradaxa, Вие сте изложени на повишен риск от кръвоизлив. Вашият лекар може да проведе кръвен тест, за да определи риска от кървене. Веднага информирайте Вашият лекар, ако приемете по-голяма от предписаната доза Pradaxa. Ако се появи кървене, може да се наложи хирургично лечение или лечение с кръвопреливане.

Ако сте пропуснали да приемете Pradaxa

Пропуснатата доза може да бъде приета до 6 часа преди времето на следващата. Пропуснатата доза не трябва да се приема, ако оставащото време до следващата доза е по-малко от 6 часа. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите дози.

Ако сте спрели приема на Pradaxa

Приемайте Pradaxa точно както Ви е предписано. Не спирайте приема на Pradaxa, преди да се

консултирате най-напред с Вашия лекар. Спирането на приема на Pradaxa може да увеличи риска от от запушване на кръвоносен съд при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, и това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Pradaxa действа върху процеса на кръвосъсирване, поради което повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кървене.

Може да настъпи голямо или тежко кървене, което представлява най-сериозната нежелана реакция и което, независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозастрашаващо състояние или дори смърт. В някои случаи, тези кръвоизливи може да не са видими.

Ако при Вас се появи кървене, което не спира само или ако установите признаци на прекомерно кървене (изключителна слабост, умора, бледност, замаяност, главоболие или неочакван оток), незабавно се посъветвайте с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по-строго или да промени лечението Ви.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако усетите сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват.

Предотвратяване на запушването на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек, образуван вследствие на нарушен сърдечен ритъм

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или подкожно
- спад в броя на червените кръвни клетки
- болка в стомаха или корема
- лошо храносмилане
- често изхождане на кашави или воднисти изпражнения
- гадене

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне от хемороиди, в ректума или в мозъка.
- образуване на хематом
- изкашляне на кръв или кървава хрчка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- спад на нивото на хемоглобина (вещество в червените кръвни клетки)
- алергична реакция
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата (вкл. язва на хранопровода)
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- повръщане
- затруднено преглъщане
- отклонения в чернодробните лабораторни тестове

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Кървене може да възникне в става, от хирургичен разрез, от нараняване, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, сърбящи грапавини
- намаляване на процента на червените кръвни клетки
- повишени чернодробни ензими
- пожълтяване на кожата или бялото на очите причинено от чернодробни проблеми или проблеми с кръвта

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене

По време на клинично проучване, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Pradaxa са били числено повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска.

Лечение на кръвни съсиреци във вените на краката и белите дробове, включително предотвратяване на повторното им образуване

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- кървене може да възникне от носа, в стомаха или червата, в ректума, от пениса/вагината или пикочните пътища (вкл. кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено), или подкожно
- лошо храносмилане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- кървене
- кървене може да възникне в става или от травма
- кървене може да възникне от възпалени или невъзпалени хемороиди
- спад в броя на червените кръвни клетки
- образуване на хематом
- изкашляне на кръв или кървава хрчка
- алергична реакция
- внезапни промени в цвета и вида на кожата
- сърбеж
- язва на стомаха или червата
- възпаление на хранопровода и стомаха
- връщане на стомашни сокове в хранопровода
- гадене
- повръщане
- болка в корема или стомаха
- често изхождане или втечнени изпражнения
- отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция
- повишени нива на чернодробни ензими

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- кървене може да възникне от хирургичен разрез, от мястото на поставяне на инжекция или от мястото на поставяне на катетър във вената, или от мозъка
- спад в броя на тромбоцитите в кръвта
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднение в дишането или замайване
- сериозна алергична реакция, която причинява подуване на лицето или гърлото
- кожен обрив в резултат на алергична реакция, изразяващ се в тъмночервени, повдигнати, сърбящи грапавини
- затруднение при преглъщане
- намаляване на процента на червените кръвни клетки

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- затруднено дишане или хриптене
- спад в обема на хемоглобина в кръвта (веществото в червените кръвни клетки)
- понижени броя на червените кръвни клетки
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите вследствие на проблеми с черния дроб или кръвта

В програмата на проучването, случаите на възникване на инфаркт на миокарда при приложение на Pradaxa са били повече, отколкото при приложение на варфарин. Като цяло, честотата на възникване е била ниска. Не се наблюдава дисбаланс в степента на възникване на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с дабигатран в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pradaxa

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: След отваряне лекарството трябва да се употреби до 4 месеца. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pradaxa

- Активното вещество е дабигатран, който се прилага под формата на 150 mg дабигатран етексилат (като мезилат).
- Другите съставки са винена киселина, арабска гума, хипромелоза, диметикон 350, талк и хидроксипропилцелулоза.
- Капсулата съдържа карагенан, калиев хлорид, титанов диоксид, индиго кармин, сънсет жълто (E110) и хипромелоза.
- Черното печатно мастило съдържа шеллак, черен железен оксид и калиев хидроксид.

Как изглежда Pradaxa и какво съдържа опаковката

Pradaxa е твърда капсула.

Pradaxa 150 mg твърди капсули имат светлосиня непрозрачна капачка и кремаво непрозрачно тяло. Логото на компанията Boehringer Ingelheim е отпечатано на капачката, а на тялото на капсулата е отпечатан код “R150”.

Pradaxa 150 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, групова опаковка, съдържаща 3 опаковки от 60 x 1 твърди капсули (180 твърди капсули) или групова опаковка, съдържаща 2 опаковки от 50 x 1 твърди капсули (100 твърди капсули) в алуминиеви перфорирани еднодозови блистери. Освен това, Pradaxa 110 mg твърди капсули се предлагат и в опаковки, съдържащи 60 x 1 капсули в алуминиеви перфорирани еднодозови бели блистери.

Pradaxa 150 mg твърди капсули се предлагат също в пропиленови (пластмасови) бутилки с 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

и

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Pradaxa®

Dabigatran etexilate

- Винаги носете в себе си тази карта
- Уверете се, че използвате актуалната версия

[xxxx 201x]

[Boehringer Ingelheim logo]

Уважаеми пациенти,

Вашият лекар Ви е предписал лечение с Pradaxa® (дабигатран етексилат). За безопасната употреба на Pradaxa®, моля обърнете внимание на тази важна информация.

Тъй като тази сигнална карта на пациента съдържа важна информация за Вашето лечение, моля носете я с Вас всеки път, за да информирате медицинските специалисти за приема на Pradaxa®.

[Pradaxa logo]

Информация за пациентите относно Pradaxa®

- Следвайте указанията на Вашия лекар, докато приемате Pradaxa®.
- Pradaxa® предотвратява образуването на кръвни съсиреци, като „разрежда” Вашата кръв. Това обаче може да повиши риска от кървене.
- В случай на кървене, което не спира по естествен път, незабавно уведомете Вашия лекар.
- Ако паднете или се нараните по време на лечение, особено ако си ударите главата, моля потърсете спешна медицинска помощ. Може да се наложи да Ви прегледа лекар, тъй като може да сте с повишен риск от кървене.
- Тъй като Pradaxa® действа върху процеса на кръвосъсирване, повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кървене. Признаци и симптоми в случай на кървене могат да бъдат хематом на кожата, катранено черни изпражнения, кръв в урината, кървене от носа и др.
- Ако се налага да претърпите хирургическа или друга инвазивна процедура, информирайте лекуващият Ви лекар за употребата на Pradaxa®.
- Не спирайте приема на Pradaxa®, преди да се консултирате най-напред с Вашия лекар, тъй като това може да увеличи риска от мозъчен инсулт или други усложнения, поради образуването на кръвни съсиреци.
- В случай на кървене, моля уведомете Вашия лекар, преди да спрете приема на Pradaxa®.
- Приемайте Pradaxa® редовно, точно както Ви е предписано и не пропускайте доза.
- Информирайте Вашия лекар за всички лекарства, които приемате в момента.
- Pradaxa® може да се приема със или без храна. Капсулата трябва да се поглъща цяла, с чаша вода, за да се осигури достигането ѝ до стомаха. Не чупете, не дъвчете капсулата и не вадете пелетите от капсулата, тъй като това може да повиши риска от кървене.

Информация за медицинските специалисти относно Pradaxa®

- Pradaxa® е антикоагулант за перорално приложение, който е директен тромбинов инхибитор и се елиминира главно чрез бъбреците.
- В случай, че се налага хирургическа или друга инвазивна процедура, приема на Pradaxa® трябва да бъде спряно преди операцията (за допълнителна информация вижте Кратката характеристика на продукта)
- В случай на силно кървене приема на Pradaxa® трябва да бъде спряно незабавно.
- Тъй като Pradaxa® се елиминира главно чрез бъбреците, трябва да се поддържа адекватна диуреза. Pradaxa® може да се диализира, но клиничният опит е ограничен (за допълнителна информация и указания за противодействие на антикоагулантния ефект на Pradaxa®, вижте Кратката характеристика на продукта).

Моля попълнете тази секция или помолете Вашия лекар да го направи.

Информация за пациента

(Име на пациента)

(Дата на раждане)

(Показание за приложение на антикоагулантна терапия)

(Дозировка на Pradaxa®)