

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Pradaxa 110 mg, kapsułki, twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka, twarda

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

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

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

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

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

*Prewencja pierwotna żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych po zabiegach ortopedycznych (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)*

*Pacjenci po przebytej planowej aloplastyce stawu kolanowego*

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

### *U pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego*

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

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 150 mg raz na dobę czyli 2 kapsułki po 75 mg.

Leczenie należy rozpocząć w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji przez podanie doustne jednej kapsułki 75 mg i kontynuować 2 kapsułkami podawanymi raz na dobę przez 10 dni (aloplastyka stawu kolanowego) lub 28-35 dni (aloplastyka stawu biodrowego):

- Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CrCL 30-50 mL/min) [patrz Zaburzenia czynności nerek (*prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych*)]
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil, amiodaron, chinidynę [patrz Stosowanie produktu Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną, werapamilem (*prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych*)]
- Pacjenci w wieku 75 lat lub starsi [patrz Pacjenci w podeszłym wieku (*prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych*)]

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

Ocena czynności nerek (*prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych*):

U wszystkich pacjentów:

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

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault (patrz punkt 4.2 Pradaxa 75 mg).

Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Zaburzenia czynności nerek (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

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

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

Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny, np. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych )

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych )

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

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). Podczas leczenia należy dokonywać oceny czynności nerek w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych )

Z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy w zapobieganiu zylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

Masa ciała (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych )

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

Płeć (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych )

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

### Zmiana leczenia (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

#### *Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo*

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

#### *Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa*

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

### Dzieci i młodzież (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

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

### Pominięcie dawki (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Dawkowanie (prewencja udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków, ŻŻG/ZP)

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynników ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków).

Zalecana dawka dobową produktu Pradaxa wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować przez długi okres czasu.

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

Zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ŻŻG lub ZP.

### Prewencja udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków, ŻŻG/ZP

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę:

- Pacjenci w wieku 80 lat lub starsi
- Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil

Dla następujących grup pacjentów dobową dawkę produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- Pacjenci w wieku 75–80 lat
- Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek
- Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym
- Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień

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

Więcej informacji patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZŻG/ZP.

#### Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG/ZP)

Pacjenci w wieku 75 - 80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG/ZP)

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.4, 4.5, 5.1 i 5.2) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości (patrz punkt 4.4) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Ocena czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP):

U wszystkich pacjentów:

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

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

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

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault (patrz punkt 4.2 Pradaxa 75 mg).

#### Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

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

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - ≤ 80 mL/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 mL/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne.

#### Stosowanie produktu Pradaxa ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamil (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

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

Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil (patrz punkty 4.4 i 4.5). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

#### Masa ciała (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę (patrz punkt 5.2), jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt 4.4).

### Płeć (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

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

### Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków ZZG/ZP)

Z udziału w głównych badaniach wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ang. ULN – Upper Limit of Normal). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pradaxa w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt 4.3).

### Zmiana leczenia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

#### *Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo*

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

#### *Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa*

Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie eteksylanu dabigatranu od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH – Unfractionated Heparin) (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Pradaxa może przyczyniać się do podwyższenia wartości INR, dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem Pradaxa na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością.

#### *Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa*

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

### Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksylanu dabigatranu podczas kardiowersji.

### Dzieci i młodzież (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

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

### Dzieci i młodzież (ZZG/ZP)

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

### Pominięcie dawki (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

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

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

### Sposób podawania (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych, zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG/ZP)

Kapsułki produktu Pradaxa mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez. Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia (patrz punkty 5.2 i 6.6).

## **4.3 Przeciwwskazania**

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



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

##### Zaburzenie czynności wątroby

Z udziału w głównych badaniach wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów.

##### Ryzyko krwawień

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

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

Czynniki takie jak pogorszenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 mL/min), wiek  $\geq 75$  lat, niska masa ciała  $< 50$  kg lub jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, chinidyna lub werapamil) są związane ze zwiększonym stężeniem dabigatranu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie tikagreloru zwiększa ekspozycję na dabigatran i może prowadzić do interakcji farmakodynamicznych, co może skutkować wzrostem ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.5). W badaniu zapobiegania udarom i zatorowości systemowej u pacjentów dorosłych zNVAf, stosowanie eteksylanu dabigatranu wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego, które były statystycznie znamienne dla dawki eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA), kłopidogrelu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. U tych pacjentów z migotaniem przedsionków należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg dabigatranu, podawanej w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę i przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania przedstawionych w punkcie 4.2. Można też rozważyć podawanie inhibitora pompy protonowej w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego.

Ryzyko krwawień może być podwyższone u pacjentów dodatkowo przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.5).

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

W Tabeli 1 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku. Patrz również przeciwwskazania, punkt 4.3.

Tabela 1: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku.

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

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

Stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego. Jakkolwiek oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w uniknięciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie INR nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR. Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time (ECT) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time). Badania te nie są jednak standaryzowane, zatem uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1).

Tabela 2 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia (patrz punkt 5.1)

Tabela 2: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

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

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

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

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

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

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

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

#### Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę

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

#### Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

Pacjenci leczeni eteksylanem dabigatranu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia eteksylanem dabigatranu. Należy zachować ostrożność we przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz punkty 4.4 i 5.1) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa.

### Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne

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

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

### Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych

Należy doraźnie przerwać stosowanie eteksylanu dabigatranu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu (kardiowersja, patrz punkt 4.2).

### Planowe zabiegi chirurgiczne

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

W Tabeli 3 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

Tabela 3: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

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

### Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe

Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej.

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

### Faza pooperacyjna

Leczenie eteksylanem dabigatranu należy wznowić po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę.

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

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

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

### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania szyjki kości udowej

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

### Zawał mięśnia sercowego (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)

W badaniu III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wyniósł 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca  $< 40\%$  oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel.

### Zawał mięśnia sercowego (ZŻG/ZP)

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

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

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

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

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

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

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

Z ograniczonych danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY u pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych z eteksylanem dabigatranu lub warfaryną powoduje wzrost poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne (patrz punkt 4.3).

Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego (patrz punkt 4.3).

Klopidogrel i ASA: Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY (patrz punkt 5.1) zaobserwowano że jednoczesne podawanie leków hamujących agregację płytek, ASA lub klopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną średnio podwaja ryzyko poważnych krwawień (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Heparyny niskocząsteczkowe (LMWH): nie badano skojarzonego stosowania LMWH, takich jak enoksaparyna i eteksylan dabigatranu. Po zmianie trzydniowego leczenia, w trakcie którego podawano podskórną 40 mg enoksaparyny raz na dobę, 24 godziny po ostatniej dawce enoksaparyny, ekspozycja na dabigatran była nieco niższa niż po podaniu samej dawki eteksylanu dabigatranu (pojedyncza dawka 220 mg). Wyższą aktywność anty-FXa/FIIa obserwowano po podaniu eteksylanu dabigatranu po wstępnym leczeniu enoksaparyną w porównaniu do ekspozycji po leczeniu tylko

eteksylanem dabigatranu. Uważa się, że jest to spowodowane efektem przeniesienia leczenia enoksaparyną i nie jest uznawane za znaczące klinicznie. Wyniki pozostałych testów działania przeciwwązkowego związanego z dabigatranem nie były znamienne różnie w przypadku leczenia wstępnego enoksaparyną.

#### Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi eteksylanu dabigatranu i dabigatranu

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

#### Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

##### *Inhibitory P-glikoproteiny*

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

Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Badanie krzepliwości może być pomocne w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym zwiększoną ekspozycją na dabigatran (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Przeciwwskazane jest stosowanie następujących silnych inhibitorów P-glikoproteiny : ogólnoustrojowe stosowanie ketokonazolu, cyklosporyny, itraconazolu i dronedaronu (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania takrolimusu. Należy zachować ostrożność w przypadku słabo/umiarkowanie działających inhibitorów P-glikoproteiny (np. amiodaron, chinidyna, pozakonazol, werapamil oraz tikagrelor) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Dronedaron: Jednoczesne podawanie eteksylanu dabigatranu i dronedaronu spowodowało odpowiednio około 2,4-krotny i 2,3-krotny (+136 % i 125 %) wzrost wartości  $AUC_{0-\infty}$  i  $C_{max}$  dabigatranu w przypadku wielokrotnego podania 400 mg dronedaronu dwa razy na dobę oraz odpowiednio około 2,1-krotny i 1,9-krotny (+114 % i 87 %) w przypadku podania pojedynczej dawki 400 mg. Ekspozycja na dronedaron nie miała wpływu na końcowy okres półtrwania i klirens nerkowy dabigatranu. Po jedno- i wielokrotnym podaniu dronedaronu 2 godziny po podaniu eteksylanu dabigatranu wystąpił odpowiednio 1,3-krotny i 1,6-krotny wzrost wartości  $AUC_{0-\infty}$  dabigatranu. Jednoczesne podawanie dronedaronu jest przeciwwskazane.

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

W zapobieganiu żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowych po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawane raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg, jeżeli pacjent otrzymuje eteksylan dabigatranu w skojarzeniu z amiodaronem (patrz punkt 4.2). Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne w przypadku jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z amiodaronem, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

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

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

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

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

W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu i werapamilu zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta (poszukiwanie cech krwawienia lub niedokrwistości). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek po alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 150 mg; podawaną raz na dobę jako 2 kapsułki po 75 mg. U pacjentów z umiarkowanie zaburzoną czynnością nerek otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 75 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

U pacjentów z NVAF w prewencji udarów i zatorowości systemowej i u pacjentów z ZZG/ZP, otrzymujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil, dawkę produktu Pradaxa należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). Podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i werapamilu zaleca się ścisłą obserwację kliniczną pacjentów, szczególnie w przypadku krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

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

Klarytromycyna: W trakcie jednoczesnego podawania zdrowym ochotnikom klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) z eteksylanem dabigatranu stwierdzono wzrost AUC o około 19% i  $C_{max}$  o około 15%, przy czym nie towarzyszyły temu żadne problemy związane z bezpieczeństwem klinicznym. Nie można jednak wykluczyć klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny u osób chorych otrzymujących dabigatran. W związku z powyższym podczas jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu i klarytromycyny powinno się prowadzić



ściśle monitorowanie stanu pacjenta, szczególnie pod kątem krwawień, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Tikagrelor: Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg eteksylanu dabigatranu i dawki nasycającej 180 mg tikagreloru wartości AUC i  $C_{max}$  dla dabigatranu wzrastały odpowiednio 1,73 razy i 1,95 razy (tj. o 73% i 95%). Po jednoczesnym wielokrotnym podawaniu tikagreloru w dawce 90 mg 2x/dobę ekspozycja na dabigatran wyrażona wartościami  $C_{max}$  i AUC wzrastała odpowiednio 1,56 i 1,46 razy (tj. o 56% i 46%).

Jednoczesne podawanie dawki wysycającej 180 mg tikaglerolu i 110 mg eteksylanu dabigatranu (w stanie stacjonarnym) wzrasta wartość  $AUC_{\tau,ss}$  i  $C_{max,ss}$  o 1,49 razy i 1,65 razy (+49% i 65%) odpowiednio w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii. Kiedy dawka wysycająca 180 mg tikaglerolu była podana 2 godziny po dawce 110 mg eteksylanu dabigatranu (w stanie stacjonarnym), wzrost wartości  $AUC_{\tau,ss}$  i  $C_{max,ss}$  dla dabigatranu został obniżony do 1,27 razy i 1,23 razy (+27% i 23%) odpowiednio w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii. To naprzemienne podawanie jest zalecaną metodą rozpoczęcia leczenia tikaglerolem w dawce nasycającej.

Jednoczesne podawanie 90 mg tikaglerolu dwa razy na dobę (dawka podtrzymująca) z 110 mg eteksylanu dabigatranu zwiększa wartość  $AUC_{\tau,ss}$  i  $C_{max,ss}$  dla dabigatranu odpowiednio o 1,26 razy i 1,29 razy w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w monoterapii.

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

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że hamujący wpływ takrolimusu na P-gp jest zbliżony do obserwowanego dla itrakonazolu i cyklosporyny. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących podawania eteksylanu dabigatranu z takrolimusem. Jednakże, nieliczne dane kliniczne dotyczące innego substratu P-gp (ewerolimusu) wskazują, że takrolimus hamuje P-gp słabiej niż silne inhibitory P-gp. Na podstawie powyższych danych nie zaleca się jednoczesnego leczenia takrolimusem.

Pozakonazol również wykazuje działanie hamujące P-gp, lecz nie został on przebadany klinicznie. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Pradaxa z pozakonazolem.

#### Produkty lecznicze zwiększające aktywność P-glikoproteiny

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

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

#### Pozostałe produkty lecznicze wpływające na P-glikoproteinę

Inhibitory proteazy, w tym rytonawir oraz ich skojarzenia z innymi inhibitorami proteazy wpływają na P-glikoproteinę (jako inhibitor bądź jako induktor). Inhibitory proteazy nie były badane, zatem nie są zalecane do jednoczesnego stosowania z produktem Pradaxa.

### Substrat P-glikoproteiny

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

### Leczenie towarzyszące z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI)

SSRI i SNRI spowodowało wzrost ryzyka krwawień w RE-LY we wszystkich leczonych grupach.

### pH żołądka

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym / Środki kontroli urodzeń u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia eteksylanem dabigatranu.

### Ciąża

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

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

### Karmienie piersią

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

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

### Płodność

Brak danych dotyczących ludzi.

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

zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W 6 badaniach kontrolowanych, z zastosowaniem czynnego leczenia w grupie kontrolnej, dotyczących zapobiegania ŻChZZ łącznie 10 795 pacjentów zostało poddanych leczeniu co najmniej jedną dawką badanego produktu leczniczego. Z tej grupy 6684 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Pradaxa w dawce 150 mg lub 220 mg na dobę.

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków ogółem 12042 pacjentów było leczonych eteksylanem dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

W dwóch kontrolowanych czynnym leczeniem badaniach klinicznych dotyczących terapii ŻŻG/ZP, tj. RE-COVER i RE-COVER II, analizą bezpieczeństwa eteksylanu dabigatranu objęto w sumie 2553 pacjentów. Wszystkim pacjentom podawano eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Działania niepożądane obu leków, tj. eteksylanu dabigatranu i warfaryny, liczono od chwili podania pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia dabigatranem. Uwzględniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

W kontrolowanym czynnym leczeniem badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ŻŻG/ZP i w kontrolowanym placebo badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczono w sumie 2114 pacjentów. Wszyscy pacjenci przyjmowali eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

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

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

Chociaż nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań a przypadki krwawień są uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC – System Organ Classes), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania został zamieszczony poniżej w Tabeli 5 i 6.

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

#### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania zidentyfikowane podczas badań w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegu chirurgicznym wymiany stawu biodrowego lub kolanowego, prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, w leczeniu ZZG/ZP i programie prewencji ZZG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane

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

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

Prewencja pierwotna żylny choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

Krwawienie

W Tabeli 5 przedstawiono liczbę pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia w zapobieganiu żylny chorobie zakrzepowo-zatorowej w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, zgodnie z dawką.

Tabela 5: Liczba pacjentów (%), u których wystąpiły krwawienia

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

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

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

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

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

Krwawienie

W Tabeli 6 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

Tabela 6: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

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

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów:

Krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/L lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek.

Krwawienie objawowe w krytycznym miejscu lub narządzie: wewnątrzgałkowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, krwawienie pozaotrzewnowe, krwawienie dostawowe lub krwawienie do jamy osierdziowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów:

Krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/L; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych produktów leczniczych inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [ $p < 0,05$ ]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [ $p = 0,0027$ ]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [ $p=0,0005$ ]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwplatek lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwwakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.



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

Tabela 7 przedstawia przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). W obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiegokolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%.

Tabela 7: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

Przypadki krwawień dla obu leków liczone od podania pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia eteksylanem dabigatranu. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym.

Definicja dużych krwawień jest zgodna z zaleceniami International Society on Thrombosis and Haemostasis. Krwawienie kwalifikowano jako duże, jeśli spełniało przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- krwawienie ze skutkiem śmiertelnym
- objawowe krwawienie w kluczowym obszarze lub narządzie, np. wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, pozaotrzewnowe, wewnątrzstawowe, osierdziowe lub krwawienie wewnątrzmięśniowe i zespół ciasnoty międzypowięziowej. Aby krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie zakwalifikować jako przypadek krwawienia dużego, musi ono być związane z wystąpieniem objawowej postaci klinicznej

- krwawienie powodujące spadek poziomu hemoglobiny wynoszący 20 g/l (1,24 mmol/l) lub większy lub prowadzące do transfuzji dwóch lub większej liczby jednostek krwi pełnej lub krwinek czerwonych.

Tabela 8 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEs; jakiegokolwiek krwawienia) były znacząco niższe od na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących eteksylan dabigatranu w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę.

Tabela 8: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

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

Definicja dużych krwawień jest zgodna z zaleceniami International Society on Thrombosis and Haemostasis uwzględnionymi w badaniach RE-COVER i RE-COVER II.

Tabela 9 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakiegokolwiek krwawień był znacząco niższy na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi eteksylan dabigatranu.

Tabela 9: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

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

Definicja dużych krwawień jest zgodna z zaleceniami International Society on Thrombosis and Haemostasis uwzględnionymi w badaniach RE-COVER i RE-COVER II.

#### Zawał mięśnia sercowego

#### Prewencja udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka

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

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

W trzech kontrolowanych czynnym leczeniem badaniach klinicznych większą częstość występowania zawału mięśnia sercowego odnotowano u pacjentów, którzy przyjmowali eteksylan dabigatranu niż u osób przyjmujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz odpowiednio 0,8 % i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ( $p=0,022$ ).

W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano eteksylan dabigatranu do placebo, wskaźnik występowania zawału mięśnia sercowego u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu i u pacjentów przyjmujących placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2% (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież (ZŻG/ZP)

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia produktem Pradaxa. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydalana się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. W zależności od sytuacji klinicznej należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

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

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

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

Ze względu na niski stopień wiązania z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.2).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

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

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

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

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

ECT umożliwia bezpośredni pomiar aktywności bezpośrednich inhibitorów trombiny.

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

Można założyć, że powyższe badania działania przeciwzakrzepowego odzwierciedlają stężenie dabigatranu i dają wskazówki dotyczące oceny ryzyka krwawienia. Wskaźnikiem podwyższonego ryzyka krwawienia jest m. in. przekroczenie 90. percentyla minimalnego stężenia dabigatranu lub badanie krzepnięcia (np. APTT) (wartości graniczne APTT podano w punkcie 4.4, w tabeli 2) mierzonych w stężeniu minimalnym.

#### Prewencja pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po zabiegach ortopedycznych (prewencja pierwotna ŻChZZ po zabiegach ortopedycznych)

Średnie stężenie dabigatranu w osoczu w stanie nasycenia (po 3 dniach), zmierzone około 2 godzin po podaniu 220 mg eteksylanu dabigatranu wynosiło 70,8 ng/mL i znajdowało się w przedziale od

35,2 ng/mL do 162 ng/ml (25 – 75 centyl). Średnie stężenie dabigatranu, mierzone przed przyjęciem kolejnej dawki (np. 24 godziny po ostatniej dawce 220 mg dabigatranu), wynosiło średnio 22 ng/mL i znajdowało się w przedziale od 13 ng/mL do 35,7 ng/mL (25 – 75 centyl).

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

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

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

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

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

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia osoczkowego dabigatranu w stanie nasycenia, mierzona około dwie godziny po podaniu 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę, wynosiła 175 ng/mL, w zakresie 117-275 ng/mL (25-75 percentyl). Średnia geometryczna minimalnego stężenia dabigatranu, mierzona rano, na końcu przedziału dawkowania (tj. 12 godzin po podaniu dawki wieczornej 150 mg dabigatranu), wynosiła średnio 91,0 ng/mL, w zakresie 61,0-143 ng/mL (25-75 percentyl). U pacjentów zNVAF, którym w ramach profilaktyki udaru i zatorowości systemowej podawano 150 mg eteksylanu dabigatranu dwa razy na dobę,

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

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

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

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

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

### Skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania

#### *Pochodzenie etniczne*

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, potwierdzających wielkość dawek, pacjenci poddawani planowej operacji ortopedycznej (w pierwszym badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu kolanowego, w drugim badaniu – wszczępienia endoprotezy stawu biodrowego) otrzymywali produkt leczniczy Pradaxa w dawce 75 mg lub 110 mg w ciągu 1 do 4 godzin od zakończenia operacji, a następnie 150 mg lub 220 mg raz na dobę, o ile zapewniono hemostazę lub enoksaparynę w dawce 40 mg w dniu przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie codziennie.

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

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

Wyniki obu badań wykazały, że działanie przeciwzakrzepowe Pradaxa 220 mg i 150 mg było statystycznie nie gorsze niż działanie enoksaparyny pod względem całkowitych epizodów ŻChZZ i umieralności całkowitej. Estymacja punktowa częstości występowania dużych epizodów ŻChZZ i umieralności z powodu żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w przypadku stosowania dawki 150 mg była nieco gorsza od tej dla enoksaparyny (Tabela 10). Lepsze wyniki obserwowano dla dawki 220 mg, w przypadku której estymacja punktowa występowania dużych epizodów była nieco lepsza niż ta dla enoksaparyny (Tabela 10).

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

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

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

Dane dotyczące punktu końcowego istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ oraz punktów końcowych były jednorodne pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności i przedstawione w tabeli 10.

Dane dla punktów końcowych ogólnej liczby epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny przedstawiono w tabeli 11.

Dane dla rozstrzygniętych punktów końcowych dla dużych krwawień przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 10: Analiza istotnych ŻChZZ i umieralności związanej z ŻChZZ w trakcie leczenia w ramach badań RE-MODEL i RE-NOVATE nad operacjami ortopedycznymi.

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

Tabela 11: Analiza łącznych epizodów ŻChZZ i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w okresie leczenia w badaniach chirurgii ortopedycznej RE-NOVATE i RE-MODEL

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



Tabela 12: Incydenty większych krwawień w zależności rodzaju leczenia w badaniach RE-MODEL i RE-NOVATE.

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

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

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

W badaniu RE-LY randomizowano ogółem 18113 pacjentów, których średni wiek wynosił 71,5 lat, a średnia ocena punktowa w skali CHADS<sub>2</sub> wynosiła 2,1. Populacja pacjentów składała się w 64% z mężczyzn, 70% rasy białej i 16% rasy azjatyckiej. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej warfarynę, średni odsetek czasu, w którym INR 2-3 mieścił się w zakresie terapeutycznym (TTR) wynosił 64,4% (mediana TTR 67%).

Badanie RE-LY wykazało, że eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę jest nie gorszy od warfaryny w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, zmniejszając ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, całkowitego krwawienia oraz dużego krwawienia. Dawka 150 mg dwa razy na dobę powodowała znaczne zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwinnego i krwotocznego, zgonu z przyczyn naczyniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia całkowitego w porównaniu do warfaryny. Odsetek zawałów mięśnia sercowego był nieznacznie podwyższony w przypadku stosowania eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę oraz 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny (odpowiednio współczynnik ryzyka 1,29; p = 0,0929 i współczynnik ryzyka 1,27; p = 0,1240). W przypadku poprawy monitorowania INR obserwowane korzyści eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny maleją.

Tabele 13-15 przedstawiają szczegóły kluczowych wyników w populacji ogólnej:

Tabela 13: Analiza pierwszego wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej (pierwszorzędowy punkt końcowy) podczas badania RE-LY.

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

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 14: Analiza pierwszego wystąpienia udaru niedokrwiennego lub krwotocznego podczas badania RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Udar			
Częstość występowania (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Wartość p	0,3553	0,0001	
Zatorowość systemowa			
Częstość występowania (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Wartość p	0,3099	0,1582	
Udar niedokrwienno			
Częstość występowania (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Wartość p	0,3138	0,0351	
Udar krwotoczny			
Częstość występowania (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95 % CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Wartość p	0,0001	< 0,0001	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabela 15: Analiza umieralności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w badaniu RE-LY.

	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę	Warfaryna
Pacjenci randomizowani	6015	6076	6022
Umieralność całkowita			
Częstość występowania (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Wartość p	0,1308	0,0517	
Umieralność z przyczyn naczyniowych			
Częstość występowania (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Współczynnik ryzyka w porównaniu do warfaryny (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Wartość p	0,2081	0,0430	

% dotyczy rocznego odsetka epizodów

Tabele 16-18 przedstawiają wyniki pierwszorzędowego punktu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w odpowiednich subpopulacjach.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, udaru i zatorowości systemowej, nie zidentyfikowano żadnych podgrup (tj. wiekowych, masy ciała, płci, czynności nerek, pochodzenia etnicznego itp.) o różnym współczynniku ryzyka w porównaniu do warfaryny

Tabela 16: Współczynnik ryzyka i 95% CI dla udaru / zatorowości systemowej według podgrup.

Punkt końcowy	Eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny	Eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę w porównaniu do warfaryny
Wiek (lata)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
$65 \leq i < 75$	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
$\geq 75$	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
$\geq 80$	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (mL/min)		
$30 \leq i < 50$	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
$50 \leq i < 80$	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
$\geq 80$	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego bezpieczeństwa stosowania dla dużych krwawień obserwowano interakcje pomiędzy wpływem leczenia a wiekiem. Ryzyko względne krwawienia u pacjentów otrzymujących dabigatran w porównaniu do warfaryny zwiększało się z wiekiem. Ryzyko względne było największe u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat. Jednoczesne stosowanie leków hamujących agregację płytek ASA lub kłopidogrel z eteksylanem dabigatranu i warfaryną w przybliżeniu podwaja odsetek poważnych krwawień. Nie obserwowano istotnych interakcji wpływu leczenia w podgrupach według czynności nerek oraz oceny punktowej w skali CHADS<sub>2</sub>.

Tabela 17: Współczynnik ryzyka oraz 95% CI dla dużych krwawień według podgrup.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji powikłań zakrzepowozatorowych w dopuszczonym wskazaniu (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

Pochodzenie etniczne (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków)

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

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo (leczenie ZŻG/ZP)

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

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

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

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

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

Tabela 18: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZŻG i (lub) ZP są składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badań RE-COVER i RE-COVER II

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

### Pochodzenie etniczne (leczenie ZZG/ZP)

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

### Dzieci i młodzież (leczenie ZZG/ZP)

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ZZG/ZP (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo (prewencja ZZG/ZP)

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

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

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

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

Tabela 19: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ZZG i (lub) ZP *sq* składowymi ŻChZZ) do końca okresu obserwacji dla badania RE-MEDY

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

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

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

Badanie obejmowało 12-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku jego działanie utrzymywało się aż do końca okresu obserwacji, co wskazuje, że utrzymano początkowy efekt leczenia eteksylanem dabigatranu. Nie stwierdzono efektu z odbicia. Pod koniec okresu obserwacji wskaźnik występowania przypadków ŻChZZ u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu wynosił 6,9% względem 10,7% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), p=0,0082).

Tabela 20: Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (ŻŻG i (lub) ZP *są składowymi ŻChZZ*) do końca okresu obserwacji dla badania RE-SONATE

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

#### Pochodzenie etniczne (prewencja ŻŻG/ZP)

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



## Dzieci i młodzież (prewencja ZZG/ZP)

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pradaxa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w prewencji ZZG/ZP (w celu uzyskania informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

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

### Wchłanianie

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

Dostępność biologiczna po podaniu doustnym może być zwiększona o 75% po podaniu dawki pojedynczej i 37% w stanie stacjonarnym, w porównaniu do kapsułki referencyjnej, jeśli peletki są przyjmowane bez otoczki kapsułki z hydroksypropylometylocelulozy (HMPC). Zatem w użytku klinicznym nie należy naruszać integralności kapsułki w celu uniknięcia nieumyślnego zwiększenia dostępności biologicznej eteksylanu dabigatranu. W związku z tym, należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek i nie przyjmowali samych peletek (np. poproszonych na jedzenie lub wrzuconych do napoju) (patrz punkt 4.2).

## Dystrybucja

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

$C_{max}$  i pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu były proporcjonalne do dawki. Wartości stężenia dabigatranu w osoczu zmniejszały się dwuwykładniczo, przy czym średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u zdrowych ochotników w podeszłym wieku 11 godzin. Po podaniu wielokrotnym okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od około 12 do 14 godzin. Okres półtrwania nie zależał od dawki. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z tabelą 21.

## Biotransformacja

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

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

## Szczególne grupy pacjentów

### Niewydolność nerek

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

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

Tabela 21: Okres półtrwania całkowitego dabigatranu u zdrowych pacjentów oraz pacjentów z niewydolnością nerek.

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

Klirens dabigatranu w wyniku hemodializy badano u 7 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek bez migotania przedsionków. Dializa trwała 4 godziny, tempo przepływu dializatu wynosiło 700 mL/min a tempo przepływu krwi wynosiło 200 mL/min lub 350-390 mL/min. Usunięto odpowiednio od 50% do 60% stężenia wolnego lub całkowitego stężenia dabigatranu. Ilość leku usunięta podczas dializy jest proporcjonalna do tempa przepływu krwi aż do wartości 300 mL/min. Działanie przeciwzakrzepowe

dabigatranu uległo zmniejszeniu wraz ze spadającym stężeniem dabigatranu w osoczu. Dializa nie miała wpływu na stosunek PK/PD.

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

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

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

#### Niewydolność wątroby

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

#### Masa ciała

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

#### Płeć

U pacjentek płci żeńskiej w badaniach prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowozatorowych całkowity wpływ substancji czynnej na organizm jest około 40% do 50% większy, w związku z czym nie zaleca się modyfikacji dawkowania. U pacjentek płci żeńskiej z migotaniem przedsionków stężenie minimalne w trakcie po podaniu dawki były średnio 30% wyższe. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania (patrz punkt 4.2).

#### Pochodzenie etniczne

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

### Interakcje farmakokinetyczne

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

Dabigatran, czynna cząstka eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu) nie ulega rozpadowi w środowisku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Wypełnienie kapsułki

- Kwas winowy
- Guma arabska
- Hypromeloza
- Dimetykon 350
- Talk
- Hydroksypropyloceluloza

#### Otoczka kapsułki

- Karagen
- Chlorek potasu
- Tytanu dwutlenek
- Indygokarmin (E 132)
- Hypromeloza

#### Czarny tusz do nadruków

- Szelak
- Żelaza tlenek czarny (E 172)
- Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister i butelka: 3 lata

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### Butelka

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 60 x 1 kapsulek twardych, opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania po 60 x 1 kapsułka twarda (180 kapsulek twardych) oraz opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 50 x 1 kapsułka twarda (100 kapsulek twardych) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach. Dodatkowo, opakowania zawierające 6 blisterów (60 x 1) w perforowanych aluminiowych, podzielonych na dawki pojedyncze białych blistrach.

Butelka propylenowa z zakrętką zawierająca 60 kapsulek, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

- Pojedynczą dawkę należy oderwać od blistra wzdłuż perforowanej linii.
- Aby wyjąć kapsułkę, należy odkleić folię zabezpieczającą blister.
- Nie należy wypychać kapsułek twardych przez folię blistra.
- Należy odkleić folię blistra kapsułek twardych z wyprzedzeniem tylko przed wymaganym przyjęciem produktu leczniczego.

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

- Zakrętkę należy przycisnąć i odkręcić.
- Po wyjęciu kapsułki należy natychmiast szczelnie zakręcić butelkę zakrętką.

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

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 Marzec 2008  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 Stycznia 2013

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

28.11.2016

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