

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 75 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Sárgás színű pelletekkel töltött, „2”-es méretű (kb. 18×6 mm) kapszula, melynek felső része fehér színű, átlátszatlan, alsó része fehér színű, átlátszatlan. A felső rész a Boehringer Ingelheim cég jelzésével van ellátva, az alsó rész „R75” felirattal jelölt.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett, felnőtt korú betegeknél.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknél adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. A Pradaxa bevont granulátum 12 év alatti gyermekeknek alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömegének és életkorának megfelelően kell megállapítani.

VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán-etexilát javasolt dózisa és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél az 1. táblázatban található.

1. táblázat. Adagolási javaslat és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél

	A kezelés elkezdése a műtét napján, a műtét befejezése után 1-4 órával	Fenntartó dózis a műtét utáni első napon indítva	A fenntartó dózis időtartama
Elektív térdízületi endoprotézis műtét utáni betegek	1 darab 110 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula	naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 110 mg-os kapszula formájában	10 nap
Elektív csípőízületi endoprotézis műtét utáni betegek			28-35 nap
<u>Dóziscsökkentés javasolt</u>			
Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance (CrCl) 30-50 ml/perc)	1 darab 75 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula	naponta egyszer 150 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 75 mg-os kapszula formájában	10 nap (térdprotézis beültetés) vagy 28-35 nap (csípőprotézis beültetés)
Egyidejűleg verapamilt*, amiodaront vagy kinidint szedő betegek			
75 éves vagy annál idősebb betegek			

*Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, egyidejűleg verapamil-kezelésben részesülő betegek esetében lásd Különleges betegcsoportok.

A kezelés elkezdését mindkét műtét esetében el kell halasztani, ha a haemostasis nincs egyensúlyban. Ha a kezelést nem kezdik el a műtét napján, a kezelést napi egyszer 2 kapszulával kell kezdeni.

A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

Kihagyott dózis

Az adagolást a dabigatrán-etexilát változatlan napi adagjával javasolt folytatni a következő napon ugyanabban az időben.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8. pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 24 órát várni

az utolsó adag dabigatran-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 30-50 ml/perc) szenvedő betegek esetében dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal

A dózist csökkenteni kell az 1. táblázatban foglaltak szerint (illetve lásd 4.4 és 4.5 pont). Ilyen esetben a dabigatrán-etexilátot és ezeket a gyógyszereket egyidejűleg kell bevenni.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a verapamillal végzett egyidejű kezeléskor meg kell fontolni a dabigatrán-etexilát napi dózisának 75 mg-ra történő csökkentését (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Idős betegeknél (75 év felett) dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

Testtömeg

Nagyon kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a javasolt adagolást alkalmazó 50 kg alatti és 110 kg feletti testtömegű betegekre vonatkozóan. A rendelkezésre álló klinikai és kinetikai adatok alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de szoros klinikai megfigyelés javasolt (lásd 4.4 pont).

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél „a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél” javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell

lennie 12 órához.

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 2. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

2. táblázat. A táblázatban a Pradaxa egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 – < 13	8 – < 9	75	150
13 – < 16	8 – < 11	110	220
16 – < 21	8 – < 14	110	220
21 – < 26	8 – < 16	150	300
26 – < 31	8 – < 18	150	300
31 – < 41	8 – < 18	185	370
41 – < 51	8 – < 18	220	440
51 – < 61	8 – < 18	260	520
61 – < 71	8 – < 18	300	600
71 – < 81	8 – < 18	300	600
> 81	10 – < 18	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy
négy 75 mg-os kapszula
260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy
egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
220 mg: két 110 mg-os kapszula
185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy
két 75 mg-os kapszula

A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni. (a kreatinin vizsgálatára szolgáló módszert a helyi laboratóriumban kell ellenőrizni).

A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az eGFR ≥ 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező betegeket a 2. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben ellenőrizni kell a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után egyedileg kell meghatározni.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek vagy gondozóiknak gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításkor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az INR < 2,0.

Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) felnőtt betegeknél
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ gyermeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járóan ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebralis ér-rendellenességek
- Más antikoagulánssal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális

antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)

- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itrakonazzal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a thrombocytáaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist. A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagonistá szer (idarucizumab) áll rendelkezésre. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a thrombocytá-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Egyes thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, például a klopidoogrel és az acetilszalicilsav (ASA), vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), valamint az oesophagitis, a gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása fokozza a gastrointestinalis vérzés kockázatát.

Kockázati tényezők

A 3. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

3. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők

	Kockázati tényező
Farmakodinámiás és kinetikai tényezők	75 év vagy afeletti életkor
A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők	<u>Jelentős:</u> - Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30-50 ml/perc CrCl) - Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont) - Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont) <u>Kisebb:</u> - Alacsony testtömeg (< 50 kg) felnőtt betegeknél
Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)	- ASA és egyéb thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozrel - NSAID-ok - SSRI-k vagy SNRI-k - Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek
Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek / beavatkozások	- Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás - Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis - Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél, és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

Előny/kockázat arány mérlegelése

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytaaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermekgyógyászati betegekről – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

Szoros klinikai megfigyelés

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 3. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtt betegeknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

Protonpumpa-inhibitorok használata

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.

Laboratóriumi koagulációs paraméterek

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadésgátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

A 4. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

4. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek

Vizsgálat (mélyponti érték)	Küszöbérték
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [a normálérték felső határának x-szerese]	nincs adat
aPTT [a normálérték felső határának x-szerese]	> 1,3
INR	Nem szabad végezni

Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ekarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtėti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

Óvatosság szükséges, és az alvadésgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél meggyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben

véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistája (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alaptergységük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

Az 5. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknek.

5. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályok felnőtt betegeknek

Vesefunkció (CrCl ml/perc)	Becsült felezési idő (óra)	A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani	
		Nagy vérzési kockázat vagy nagy műtét	Átlagos kockázat
≥ 80	~ 13	2 nappal előtte	24 órával előtte
≥ 50 – < 80	~ 15	2-3 nappal előtte	1-2 nappal előtte
≥ 30 – < 50	~ 18	4 nappal előtte	2-3 nappal előtte (> 48 óra)

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat gyermekeknek és serdülőknél a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályok gyermekeknek és serdülőknél

Vesefunkció (eGFR ml/perc/1,73 m ² értékben)	Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt
> 80	24 órával előtte
50 – 80	2 nappal előtte
< 50	Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont).

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbalpunkció

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisének a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Az invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar újra kell kezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodás) (lásd még 3. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Csípőtáji törés műtéti kezelése

Nincs adat a dabigatrán-etexilát csípőtáji törés miatt műtetre kerülő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ezért ez a kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

Aktív daganatos betegségben szenvedők (VTE kezelése gyermekeknél és serdülőknél)

Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (lásd 7. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttadása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok együttadása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

7. táblázat. Transzporter interakciók

<u>P-gp inhibitorok</u>	
<i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>	
Ketokonazol	A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a C_{max} értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt szájon át történő alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a C_{max} pedig 2,49-szorosára nőtt.
Dronedaron	A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.
Itrakonazol és ciklosporin	<i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.
Glekaprevir / pibrentaszvir	Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisú kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.
<i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>	
Takrolimusz	Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itrakonazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.
<i>Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)</i>	
Verapamil	Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán C_{max}- és AUC-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisát a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a C_{max} kb. 2,8-szeresére, az AUC kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a C_{max} kb. 1,9-szeresére, az AUC kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a C_{max} kb. 1,6-szeresére, az AUC kb. 1,5-szeresére nőtt).

	Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a C_{max} kb. 1,1-szeresére, az AUC kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.
Amiodaron	Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán AUC-je 1,6-szeresére, a C_{max} értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Kinidin	A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os összdózisig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Klaritromicin	Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros AUC- és 1,15-szoros C_{max} -növekedést mértek.
Tikagrelor	A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dózisával, a dabigatrán AUC 1,73-szorosára, a C_{max} 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisu ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a C_{max} 1,56-szoros, az AUC 1,46-szoros lett. 180 mg telítő dózisu tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,49-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózisát 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a $C_{max,ss}$ pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisu tikagrelor terápia indításakor. Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttdadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,26-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.
Pozakonazol	A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.
<u>P-gp induktorok</u>	
Az egyidejű alkalmazás kerülendő.	
pl. rifampicin, közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin, vagy fenitoin	Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi. A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. npra az indukáló hatás csökkent és

	a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.
<u>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</u>	
<i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>	
pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal való kombinációi	Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.
<u>P-gp szubsztrát</u>	
Digoxin	Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban.

Antikoagulánsok és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, prazugrel, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres ablatio alatt (lásd 4.3 pont).

8. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerekkel

NSAID-ok	Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben a dabigatránt és a warfarint hasonlították össze a stroke megelőzésében pitvarfibrilláló betegeknél (RE-LY), a krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növelte dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.
Klopidogrel	Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopidogrel együttdadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopidogrel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopidogrel hatását mutató thrombocytáaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopidogrel telítő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).
ASA	Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttdadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).
LMWH	Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában

	adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően.
--	--

Egyéb interakciók

9. táblázat. Egyéb interakciók

<i>Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k)</i>	
SSRI-k, SNRI-k	Az SSRI-k és az SNRI-k valamennyi kezelési csoportban növelték a vérzés kockázatát egy, a pitvarfibrillációban szenvedő betegeken végzett III. fázisú vizsgálatban (RE-LY), amelynek célja a dabigatrán és a warfarin stroke-megelőző hatásának vizsgálata.
<i>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</i>	
Pantoprazol	Ha a Pradaxát pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt Pradaxával: a párhuzamos PPI-kezelés során a Pradaxa hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg.
Ranitidin	A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Pradaxa-kezelés alatt.

Terhesség

A Pradaxa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Pradaxát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A Pradaxa-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőstények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/ttkg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőstények termékenységére kifejtett hatást nem figyelték meg. A hímek termékenységére kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíció szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

Az aktív kontrollós, VTE prevenció vizsgálatokban 6684 beteget kezeltek napi 150 vagy 220 mg dabigatrán-etexiláttal.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ezt a betegek körülbelül 14%-ánál észlelték; a jelentős vérzések gyakorisága (a sebvérzést is beleértve) kevesebb mint 2%.

Bár a klinikai vizsgálatokban ritka gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 10. táblázat a mellékhatásokat a szervrendszerek (SOC) és a gyakoriság szerint csoportosítva mutatja, a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

10. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszeri kategória/ Preferált kifejezés	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Csökkent haemoglobinszint	Gyakori
Anaemia	Nem gyakori
Csökkent haematocrit	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Ritka
Neutropenia	Nem ismert
Agranulocytosis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Ritka
Angiooedema	Ritka
Csalánkiütés	Ritka
Bőrkiütés	Ritka
Viszketés	Ritka
Hörgőgörcs	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Koponyaűri vérzés	Ritka
Érbetegségek és tünetek	
Haematoma	Nem gyakori
Seb vérzése	Nem gyakori
Vérzés	Ritka
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Orrvérzés	Nem gyakori
Haemoptoe	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori
Aranyérvérzés	Nem gyakori
Hasmenés	Nem gyakori
Hányinger	Nem gyakori
Hányás	Nem gyakori
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Ritka
Gastrooesophagitis	Ritka
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Ritka
Hasi fájdalom	Ritka
Dyspepsia	Ritka
Dysphagia	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Gyakori
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőrvérzés	Nem gyakori
Alopecia	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Haemarthros	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés az injekció beadásának helyén	Ritka
Vérzés a kanül helyén	Ritka
Véres váladékozás	Ritka
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Traumás vérzés	Nem gyakori
Beavatkozás utáni haematoma	Nem gyakori
Beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori
Beavatkozás utáni váladékozás	Nem gyakori
Sebváladékozás	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Ritka
Posztoperatív anaemia	Ritka
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	
Sebváladékozás	Ritka
Beavatkozás utáni váladékozás	Ritka

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzéses reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől.

Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasisra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéses szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistá szere, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

A 11. táblázat azoknak a betegeknek a számát (%) mutatja dózis szerinti megoszlásban, akiknél a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően primer VTE prevenció indikációjában mellékhatásként a kezelési időszak alatt vérzéses esemény történt a két pivotális klinikai vizsgálatban.

11. táblázat: Betegek száma (%-ban), akiknél vérzéses mellékhatást észleltek

	Dabigatrán-etexilát 150 mg N (%)	Dabigatrán-etexilát 220 mg N (%)	Enoxaparin N (%)
Kezelt	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Jelentős vérzés	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bármilyen vérzés	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő

alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1160.108). Összesen 328 gyermeket és serdülőt kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél és serdülőknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknél és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 12. táblázat a VTE miatt és kiújuló VTE megelőzése érdekében kezelt gyermekek és serdülők vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

12. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	Gyakoriság VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori
Csökkent haematocrit	Nem gyakori
Neutropenia	Nem gyakori
Agranulocytosis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori
Bőrkiütés	Gyakori
Viszketés	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Nem ismert
Angiooedema	Nem ismert
Csalánkiütés	Gyakori
Hörgőgörcs	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Koponyaűri vérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	
Haematoma	Gyakori
Vérzés	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Orrvérzés	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	

Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori
Hasi fájdalom	Nem gyakori
Hasmenés	Gyakori
Dyspepsia	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori
Aranyérvérzés	Nem ismert
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Nem ismert
Gastrooesophagitis	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Gyakori
Hányás	Gyakori
Dysphagia	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Nem ismert
Glutamát-piruvát-transzamináz	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőrvérzés	Nem gyakori
Alopecia	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Haemarthros	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés az injekció beadásának helyén	Nem ismert
Vérzés a kanül helyén	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Traumás vérzés	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Nem ismert

Vérzéses reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

A vérzéses szövődmények kezelése

Vérzéses szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszer elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknél a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinámiás hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrációt (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrációk adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a trombocytá-koncentráció adása trombocytopenia, illetve hosszú hatású trombocytá-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Orális adást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában.

Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaskád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott trombocytáaggregációt.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően, számos

thrombotikus állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ecarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentilisért meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt a 4. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotban (3 nap elteltével), 220 mg dabigatrán-etexilát adása után nagyjából 2 órával mért maximális plazmakoncentrációjának geometriai átlaga 70,8 ng/ml, tartománya 35,2-162 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt. A dabigatrán adagolási intervallum végén (azaz 220 mg-os dabigatrán dózis adása után 24 órával) mért maradék koncentrációjának geometriai átlaga 22,0 ng/ml, tartománya 13,0-35,7 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt.

Egy célzott, kizárólag közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 30-50 ml/perc) szenvedő, 150 mg/nap dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeken elvégzett vizsgálatban, az adagolási intervallum végén mért mélyponti koncentráció geometriai átlaga átlagosan 47,5 ng/ml volt (tartomány: 29,6-72,2 ng/ml [25-75 percentilis tartomány]).

Csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke 67 ng/ml volt a mélyponton mérve (20-28 órával a megelőző dózis után) (lásd 4.4 és 4.9 pont),
- az aPTT 90 percentilis értéke a mélyponton (20-28 órával a megelőző dózis után) 51 másodperc volt, ami a normálérték felső határának 1,3-szerese.

Az ECT értékét nem mérték a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtéteket követő VTE megelőzésére

2 nagy, randomizált, parallel csoportos, kettős vak, dózismeghatározó vizsgálatban az elektív ortopédiai nagyműtetre kerülő betegek (az egyikben térd-, a másikban csípőízületi endoprotézis beültetés történt) – miután haemostasisuk biztosítottá vált – 75 vagy 110 mg dabigatrán-etexilátot kaptak a műtét után 1-4 órával, majd azt követően 150 vagy 220 mg-ot naponta egyszer, vagy 40 mg enoxaparin a műtét előtti napon, majd azt követően naponta.

A RE-MODEL vizsgálatban (térdprotézis beültetés) a kezelés 6-10 napig, a RE-NOVATE vizsgálatban (csípőprotézis beültetés) pedig 28-35 napig tartott. Összesen 2076 beteget kezeltek térd-, és 3494-et csípőprotézis beültetést követően.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja az összes VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális és disztális mélyvénás thrombosit [MVT] is) és az összes mortalitás eredője volt. A másodlagos végpont a jelentős VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális MVT-t is) és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás eredője volt, és ezt tartják klinikailag relevánsabbnak.

Mindkét vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a 220 mg és a 150 mg dabigatrán-etexilát antithrombotikus hatása statisztikailag nem volt rosszabb az enoxaparinnál az összes VTE és az összes mortalitás tekintetében. A jelentős VTE incidenciájának és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás pontbecslésének értéke a 150 mg-os dózis esetében valamivel rosszabb volt, mint az enoxaparin esetében (13. táblázat). Jobbak voltak az eredmények a 220 mg-os dózissal, ahol a jelentős VTE incidenciájának pontbecslés értéke valamivel jobb volt az enoxaparinénál (13. táblázat).

A klinikai vizsgálatokat 65 év feletti átlagéletkorú betegpopuláción végezték.

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a nők és férfiak között nem volt különbség a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok tekintetében.

A RE-MODEL és a RE-NOVATE vizsgálatokban a betegek (5539 kezelt beteg) 51%-a szenvedett egyidejűleg hipertóniában, 9%-a diabetesben, 9%-a egyidejű koszorúér betegségben, és 20%-uk anamnézisében szerepelt vénás elégtelenség. A felsorolt betegségek egyike sem befolyásolta a dabigatrán VTE prevencióra kifejtett hatását vagy a vérzés gyakoriságát.

A súlyos VTE-re és VTE-vel kapcsolatos mortalitási végpontra vonatkozó adatok homogének voltak az elsődleges hatékonysági végpont tekintetében, és az adatok a 13. táblázatban láthatók.

Az összes VTE és az összes mortalitás végpontra vonatkozó adatok a 14. táblázatban láthatók.

A megállapított jelentős vérzéses végpontokra vonatkozó adatok a 15. táblázatban, alább találhatóak.

13. táblázat: A súlyos VTE és VTE-vel kapcsolatos mortalitás elemzése a RE-MODEL és RE-NOVATE ortopédiai műtéti vizsgálatok kezelési periódusa alatt

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg	Dabigatrán-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
N	909	888	917
Incidencia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,78	1,09	
95% CI	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (térd)			
N	506	527	511
Incidencia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,73	1,08	
95% CI	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

14. táblázat: Az összes VTE és az összes mortalitás elemzése a RE-NOVATE és a RE-MODEL ortopéd sebészeti vizsgálatok kezelési időszaka alatt

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg	Dabigatrán-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
N	880	874	897
Incidencia (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,9	1,28	
95% CI	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (térd)			
N	503	526	512
Incidencia (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,97	1,07	
95% CI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

15. táblázat: Kezelés mellett jelentkező jelentős vérzéses események (MVE) az egyes RE-MODEL és RE-NOVATE vizsgálatokban

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg	Dabigatrán-etexilát 150 mg	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
Kezelt betegek N	1146	1163	1154
A MVE-k száma N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (térd)			
Kezelt betegek N	679	703	694
A MVE-k száma N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdtek a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtétet követő VTE megelőzésére

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Pradaxa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vénás thromboemboliás események primer prevenciójára a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél javallat esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegnél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt. Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE

kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél születéstől 18 éves kor betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba. Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban. A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A Pradaxa per os alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A Pradaxa egészséges önkénteseknek történő orális adása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a C_{max} 0,5-2 órán belül kialakul a bevételt követően.

Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúskoncentrációk nélkül. A plazma csúskoncentrációk – függetlenül az orális gyógyszerformulától – a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, gastrointestinalis paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A C_{max} és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiakkal. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 16. táblázat mutatja.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A I. fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a vesekárosodásban nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

16. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.

Glomerulus filtrációs ráta (CrCl _l) [ml/perc]	gÁtlag (gCV%; tartomány) felezési idő [óra]
> 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)

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcsérték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer.

Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúcskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a

dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissal eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

Idősek

Az idős személyeken végzett I. fázisú. Specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40-60%-kal, és a C_{max} több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest.

Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegeknek, mint az 50-100 kg közöttieknek. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az ≥ 50 kg és < 100 kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegek vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

Nem

A hatóanyag-expozíció a primer VTE prevenciós vizsgálatokban nőknél körülbelül 40-50%-kal magasabb, de a dózis módosítása nem javasolt.

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a $0 - < 2$ éveseknél 53,9 ng/ml, a $2 - < 12$ éveseknél 63,0 ng/ml és a $12 - < 18$ éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermekek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a

pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknel észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknel észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatalis vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegeknel megfigyelt dózisoknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dózissal nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Borkősav
Arabmézga
Hipromellóz
Dimetikon 350
Talkum
Hidroxi-propilcellulóz

Kapszulahéj

Karragén
Kálium-klorid
Titán-dioxid
Hipromellóz

Fekete nyomtató tinta

Sellak
Fekete vas-oxid
Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás és tartály

3 év

A tartály felbontását követően a készítményt 4 hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolás. A dobozok 10, 30 vagy 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált fehér alumínium buboréksomagolás. A dobozok 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály csavaros kupakkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Pradaxa kemény kapszula buboréksomagolásból történő kivétele során a következő utasításokat kell betartani:

- Egy önálló buboréksomagolás részt le kell tépni a perforált vonal mentén a buboréksomagolásról.
- A védőfóliát fel kell tépni, és ezután a kapszula kivehető.
- A kemény kapszulát nem szabad átnyomni a fólián.
- A buboréksomagolást csak akkor tépje fel, amikor a kemény kapszulát be kell vennie.

A kemény kapszula tartályból történő kivétele során a következő utasításokat kell figyelembe venni:

- A kupak lenyomást követően fordítással nyitható.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal vissza kell tenni a tartályra, és azt szorosan le kell zárni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. március 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

110 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Sárgás színű pelletekkel töltött, „1”-es méretű (kb. 19×7 mm) kapszula, melynek felső része világoskék színű, átlátszatlan, alsó része világoskék színű, átlátszatlan. A felső rész a Boehringer Ingelheim cég jelzésével van ellátva, az alsó rész „R110” felirattal jelölt.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett, felnőtt korú betegeknél.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAf) szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több kockázati tényező áll fenn, mint például korábbi stroke vagy tranzienst ischaemiás attack (TIA), életkor ≥ 75 év, szívelégtelenség ($\geq$ NYHA II. stádium), diabetes mellitus, hypertonia.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és ennél idősebb gyermekeknek és serdülőknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. A Pradaxa bevont granulátum 12 év alatti gyermekeknél alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömegének és életkorának megfelelően kell megállapítani.

VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán-etexilát javasolt dózisa és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél az 1. táblázatban található.

1. táblázat. Adagolási javaslat és a terápia időtartama a VTE primer prevenciója esetén ortopédiai műtéteknél

	A kezelés elkezdése a műtét napján, a műtét befejezése után 1-4 órával	Fenntartó dózis a műtét utáni első napon indítva	A fenntartó dózis időtartama
Elektív térdízületi endoprotézis műtét utáni betegek	1 darab 110 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula	naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 110 mg-os kapszula formájában	10 nap
Elektív csípőízületi endoprotézis műtét utáni betegek			28-35 nap
<u>Dóziscsökkentés javasolt</u>			
Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance (CrCl) 30-50 ml/perc)	1 darab 75 mg-os dabigatrán-etexilát kapszula	naponta egyszer 150 mg dabigatrán-etexilát, 2 darab 75 mg-os kapszula formájában	10 nap (térdprotézis beültetés) vagy 28-35 nap (csípőprotézis beültetés)
Egyidejűleg verapamilt*, amiodaront vagy kinidint szedő betegek			
75 éves vagy annál idősebb betegek			

*Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, egyidejűleg verapamil-kezelésben részesülő betegek esetében lásd Különleges betegcsoportok.

A kezelés elkezdését mindkét műtét esetében el kell halasztani, ha a haemostasis nincs egyensúlyban. Ha a kezelést nem kezdik el a műtét napján, a kezelést napi egyszer 2 kapszulával kell kezdeni.

A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknek (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

Kihagyott dózis

Az adagolást a dabigatrán-etexilát változatlan napi adagjával javasolt folytatni a következő napon ugyanabban az időben.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8. pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 24 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilatra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl: 30-50 ml/perc) szenvedő betegek esetében dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal

A dózist csökkenteni kell az 1. táblázatban foglaltak szerint (illetve lásd 4.4 és 4.5 pont). Ilyen esetben a dabigatrán-etexilátot és ezeket a gyógyszereket egyidejűleg kell bevenni.

Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a verapamillal végzett egyidejű kezeléskor meg kell fontolni a dabigatrán-etexilát napi dózisének 75 mg-ra történő csökkentését (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek

Idős betegeknél (75 év felett) dóziscsökkentés javasolt (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 5.1 pont).

Testtömeg

Nagyon kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a javasolt adagolást alkalmazó 50 kg alatti és 110 kg feletti testtömegű betegekre vonatkozóan. A rendelkezésre álló klinikai és kinetikai adatok alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de szoros klinikai megfigyelés javasolt (lásd 4.4 pont).

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél és serdülőknél „a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél” javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)
Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)

A dabigatrán-etexilát adagolási javaslata SPAF, MVT és PE esetén a 2. táblázatban található.

2. táblázat: Adagolási javaslat SPAF, MVT és PE esetén

	Javasolt dózis
A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)	300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab 150 mg-os kapszula formájában
Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)	300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab 150 mg-os kapszula formájában legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően
<u>Dóziscsökkentés javasolt</u>	
80 éves és annál idősebb betegek	220 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab
Egyidejűleg verapamilt kapó betegek	110 mg-os kapszula formájában
<u>Dóziscsökkentés megfontolandó</u>	
75-80 év közötti betegek	a dabigatrán-etexilát napi dózisa 300 mg vagy 220 mg, amit egyénileg, a thromboemboliás kockázat és a vérzésveszély alapján kell meghatározni
Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (CrCl 30-50 ml/perc)	
Gastritisben, oesophagitisben vagy gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegek	
További, fokozott vérzési kockázatú betegek	

Az MVT/PE-s betegek esetén a dabigatrán-etexilát 220 mg-os napi dózisának napi kétszer 1 darab 110 mg-os kapszula formájában történő szedésére vonatkozó javaslat farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzéseken alapul, és klinikai körülmények között nem vizsgálták ezt az adagolási módot. Továbbiakat lásd lent, valamint a 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pontokban.

A dabigatrán-etexiláttal szembeni intolerancia esetében a betegeket utasítani kell, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, hogy az megfelelő alternatív kezelésre válthasson a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és szisztémás embolizáció-prevenció vagy MVT/PE megelőzése érdekében.

A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknél (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

További követelmények enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél és 75 év feletti betegeknél:

- A dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek veseműködését évente legalább egyszer, bizonyos klinikai helyzetekben pedig, amikor a veseműködés romlására vagy (további) rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén), szükség szerint gyakrabban kell ellenőrizni.

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

A kezelés időtartama

A dabigatrán-etexilát kezelés időtartamát SPAF, MVT és PE esetén a 3. táblázat ismerteti.

3. táblázat: A kezelés időtartama SPAF, MVT/PE esetén

Javallat	A kezelés időtartama
SPAF	A kezelést hosszú távon folytatni kell.
MVT/PE	A kezelés időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont). A rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszútávú kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkön vagy idiopátiás MVT-n illetve PE-n kell alapulnia.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja pótolható legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8 pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag Pradaxa után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításkor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A KVA adagolásának elkezdését a következők szerint a CrCl alapján kell időzíteni:

- CrCl $\geq$ 50 ml/perc, a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.
- CrCl $\geq$ 30 - < 50 ml/perc, a KVA adagolását 2 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az INR < 2,0.

Cardioversio (SPAF)

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését.

Katéteres ablatio pitvarfibrilláció esetén (SPAF)

Nincsenek rendelkezésre álló adatok napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilát kezelésről.

Perkután koronáriaintervenció (PCI) stent alkalmazásával (SPAF)

A nem valvularis pitvarfibrilláló betegek esetén, akiken stent alkalmazásával végeztek PCI-t, a haemostasis elérése után, a dabigatrán-etexilát más trombocita-aggregáció gátlókkal együtt is alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

E betegpopulációt érintő dózismódosításokat lásd fent a 2. táblázatban.

Fokozott vérzési kockázatú betegek

A fokozott vérzési kockázatú betegeket (lásd 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pont) klinikailag szorosan kell monitorozni (keresni kell a vérzés vagy anaemia jeleit). A dózis módosítását az orvos dönti el a potenciális előnyök és a kockázatok betegenként egyénileg történő mérlegelése után (lásd 2. táblázat fent). Az alvadási vizsgálat (lásd 4.4) segíthet azonosítani a túlzott dabigatrán-expozíció miatt fokozott vérzési kockázatú betegeket. Ha túlzott dabigatrán-expozíciót mutatnak ki nagy vérzési kockázatú betegnél, 220 mg-os csökkentett napi dózis adása javasolt napi kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában. Klinikailag jelentős vérzés jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani.

Gastritis, oesophagitis vagy gastrooesophagealis reflux esetén a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata miatt csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 2. táblázat fent és 4.4 pont).

Vesekárosodás

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A dózis módosítása enyhe (CrCl 50- ≤ 80 ml/perc) vesekárosodásban nem szükséges. Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl 30-50 ml/perc) szenvedő betegek ajánlott dabigatrán-etexilát dózisa szintén 300 mg (naponta kétszer egy darab 150 mg-os kapszula formájában). Mindazonáltal a magas vérzési kockázatú betegeknél a dabigatrán-etexilát napi dózisának 220 mg-ra (kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában) való csökkentése is megfontolandó (lásd 4.4 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő betegek szoros klinikai megfigyelése javasolt.

A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal

A dózis módosítása nem szükséges amiodaronnal vagy kinidinnel történő együttes alkalmazáskor (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Dóziscsökkentés javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg verapamilt is kapnak (lásd 2. táblázat fent, valamint 4.4 és 4.5 pont). Ebben az esetben a dabigatrán-etexilátot és a verapamilt egyszerre kell bevenni.

Testtömeg

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de az 50 kg alatti testtömegű betegeknél szoros klinikai követés javasolt (lásd 4.4 pont).

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilátnak nincs releváns alkalmazása a gyermekeknél és serdülőknél a következő indikációban: a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeken.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 4. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

4. táblázat. A táblázatban a Pradaxa egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 – < 13	8 – < 9	75	150
13 – < 16	8 – < 11	110	220
16 – < 21	8 – < 14	110	220
21 – < 26	8 – < 16	150	300
26 – < 31	8 – < 18	150	300
31 – < 41	8 – < 18	185	370
41 – < 51	8 – < 18	220	440
51 – < 61	8 – < 18	260	520
61 – < 71	8 – < 18	300	600
71 – < 81	8 – < 18	300	600
> 81	10 – < 18	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy
négy 75 mg-os kapszula
260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy
egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
220 mg: két 110 mg-os kapszula
185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy
két 75 mg-os kapszula

A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni. (a kreatinin vizsgálatára szolgáló módszert a helyi laboratóriumban

kell ellenőrizni).

A dabigatrán-etexilát kezelés az $eGFR < 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az $eGFR \geq 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ értékkel rendelkező betegeket a 4. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben ellenőrizni kell a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után egyedileg kell meghatározni.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél vagy gondozóiknál gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az $INR < 2,0$.

Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) felnőtt betegeknél
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ gyermekeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebralis ér-rendellenességek
- Más antikoagulánsal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítási időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itraconazzal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a trombocitaaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist. A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagónista szer (idarucizumab) áll rendelkezésre. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a trombocyta-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Klinikai vizsgálatokban a dabigatrán-etexilát esetén nagyobb arányban észleltek jelentős gastrointestinalis (GI) vérzést időseknél (≥ 75 év), a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetében. További kockázati tényezők (lásd 5. táblázat) többek között a trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozregrel és az acetilszalicilsav (ASA) vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazása, valamint az oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása.

Kockázati tényezők

Az 5. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

5. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők

	Kockázati tényező
Farmakodinámiás és kinetikai tényezők	75 év vagy afeletti életkor
A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők	<u>Jelentős:</u> - Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30-50 ml/perc CrCl) - Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont) - Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont) <u>Kisebb:</u> - Alacsony testtömeg (< 50 kg) felnőtt betegeknél
Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)	- ASA és egyéb thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozrel - NSAID-ok - SSRI-k vagy SNRI-k - Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek
Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek / beavatkozások	- Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás - Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis - Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

Előny/kockázat arány mérlegelése

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytáaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

Szoros klinikai megfigyelés

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 5. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtt betegeknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

Protonpumpa-inhibitorok használata

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.

Laboratóriumi koagulációs paraméterek

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadégtáplás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

A 6. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

6. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek

Vizsgálat (mélyponti érték)	Indikáció	
	VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél	SPAF és MVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [a normálérték felső határának x-szerese]	nincs adat	> 3
aPTT [a normálérték felső határának x-szerese]	> 1,3	> 2
INR	Nem szabad végezni	Nem szabad végezni

Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ecarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtéti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését. Nincsenek rendelkezésre álló adatok napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilát kezeléssel pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistája (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alapbetegségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtét/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

A 7. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknél.

7. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok felnőtt betegeknél

Vesefunkció (CrCl ml/perc)	Becsült felezési idő (óra)	A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani	
		Nagy vérzési kockázat vagy nagy műtét	Átlagos kockázat
≥ 80	~ 13	2 nappal előtte	24 órával előtte
≥ 50 – < 80	~ 15	2-3 nappal előtte	1-2 nappal előtte
≥ 30 – < 50	~ 18	4 nappal előtte	2-3 nappal előtte (> 48 óra)

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályokat gyermekeknél és serdülőknél a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok gyermekeknél és serdülőknél

Vesefunkció (eGFR ml/perc/1,73 m ² értékben)	Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt
> 80	24 órával előtte
50 – 80	2 nappal előtte
< 50	Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont).

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbal punctio

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisének a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar kell folytatni/újrakezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodásban szenvedő) (lásd még 5. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Csípőtáji törés műtéti kezelése

Nincs adat a dabigatrán-etexilát csípőtáji törés miatt műtetre kerülő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. Ezért ez a kezelés nem javasolt.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak

(lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

Myocardialis infarctus (MI)

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban (SPAF, lásd 5.1 pont) az MI éves abszolút aránya 0,82% volt a napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot, 0,81% a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot és 0,64% a warfarint kapó betegeknel, ami a dabigatrán 29 ill. 27%-os relatív kockázattövedekedését jelenti a warfarinhoz képest. A kezeléstől függetlenül a MI legmagasabb abszolút kockázatát találták a következő alcsoportokban, hasonló relatív kockázattal: korábban MI-on átesett betegek, 65 év feletti, diabeteses vagy koszorúér betegségben szenvedő betegek, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek, és közép súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegek. Továbbá nagyobb MI kockázatot találtak az egyidejűleg ASA-t és klopido grelt vagy klopido grelt önmagában szedő betegeknel.

A három aktív kontrollós, MVT/PE III. fázisú vizsgálatban nagyobb gyakorisággal észlelték MI jelentkezését azoknál a betegeknel, akik dabigatrán-etexilátot kaptak, mint azoknál, akiket warfarinnal kezeltek: 0,4% vs. 0,2% a rövid távú RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban; és 0,8% vs. 0,1% a hosszú távú RE-MEDY vizsgálatban. A tövedekedés ebben a vizsgálatban statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,022$).

A RE-SONATE vizsgálatban, amelyben a dabigatrán-etexilátot placebóval hasonlították össze, a MI gyakorisága 0,1% volt a dabigatrán-etexilátot kapó, és 0,2% a placebót kapó betegeknel.

Aktív daganatos betegségben szenvedők (MVT/PE, VTE kezelése gyermekeknel és és serdülőknél)

A hatásosságot és biztonságosságot aktív daganatos betegségben szenvedő betegek MVT/PE kezelésére nem igazolták. Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknel és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknel, akiknel a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztátja. A P-gp inhibitorok (lásd 9. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttdadása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok együttdadása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

9. táblázat. Transzporter interakciók

<u>P-gp inhibitorok</u>	
<i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>	
Ketokonazol	A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán AUC _{0-∞} és 2,35-szorosára a C _{max} értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt szájon át történő alkalmazás esetén pedig a dabigatrán AUC _{0-∞} 2,53-szorosára a C _{max} pedig 2,49-szorosára nőtt.
Dronedaron	A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán AUC _{0-∞} és C _{max} értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.
Itrakonazol és ciklosporin	<i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.
Glekaprevir / pibrentaszvir	Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisú kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.
<i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>	
Takrolimusz	Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itrakonazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.
<i>Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)</i>	
Verapamil	Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán C_{max}- és AUC-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisát a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a C_{max} kb. 2,8-szeresére, az AUC kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a C_{max} kb. 1,9-szeresére, az AUC kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a C_{max} kb. 1,6-szeresére, az AUC kb. 1,5-szeresére nőtt). Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a C_{max} kb. 1,1-szeresére, az AUC kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.
Amiodaron	Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán AUC-je 1,6-szeresére, a C _{max} értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége

	még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Kinidin	A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os összdózisig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Klaritromicin	Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros AUC - és 1,15-szoros C_{max} -növekedést mértek.
Tikagrelor	A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dózisával, a dabigatrán AUC 1,73-szorosára, a C_{max} 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisu ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a C_{max} 1,56-szoros, az AUC 1,46-szoros lett. 180 mg telítő dózisu tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,49-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózisát 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a $C_{max,ss}$ pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisu tikagrelor terápia indításakor. Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,26-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.
Pozakonazol	A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.
<u><i>P-gp induktorok</i></u>	
Az egyidejű alkalmazás kerülendő.	
Pl. rifampicin, közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin, vagy fenitoin	Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi. A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. napra az indukáló hatás csökkent és a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.
<u><i>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</i></u>	
Az egyidejű használat nem javasolt	
pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal	Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.

való kombinációi	
<i>P-gp szubsztrát</i>	
Digoxin	Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban.

Antikoagulánsok és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, prazugrel, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban gyűjtött adatokból (lásd 5.1 pont) azt figyelték meg, hogy mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin más orális vagy parenterális antikoagulánsokkal történő együttadása, melyre többnyire egyik antikoagulánsról a másikra történő átállítással kapcsolatban került sor, körülbelül 2,5-szeresére növelte a major vérzések kockázatát (lásd 4.3 pont). Továbbá mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadásgátlókkal (ASA vagy klopidogetrel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres ablatio alatt (lásd 4.3 pont).

10. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerekkel

NSAID-ok	Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. A RE-LY vizsgálatban megfigyelhető krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növeli dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.
Klopidogetrel	Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopidogetrel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopidogetrel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopidogetrel hatását mutató thrombocytaaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopidogetrel telítődő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).
ASA	Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).
LMWH	Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. Adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-Fxa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően.

Egyéb interakciók

11. táblázat. Egyéb interakciók

<u>Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k)</u>	
SSRI-k, SNRI-k	Az SSRI-k és az SNRI-k a RE-LY vizsgálat valamennyi kezelési csoportjában növelték a vérzés kockázatát.
<u>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</u>	
Pantoprazol	Ha a Pradaxát pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt Pradaxával: a párhuzamos PPI-kezelés során a Pradaxa hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg.
Ranitidin	A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Pradaxa-kezelés alatt.

Terhesség

A Pradaxa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Pradaxát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A Pradaxa-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőstények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/ttkg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőstények termékenységére

kifejtett hatást nem figyeltek meg. A hímek termékenységre kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

Az elektív csípő vagy térdműtét miatt kezelt betegek 9%-a (rövid távú kezelés legfeljebb 42 napig) és stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt kezelt pitvarfibrilláló betegek 22%-a (tartós kezelés legfeljebb 3 évig), az MVT/PE miatt kezelt betegek 14%-a, valamint az MVT/PE prevenció miatt kezelt betegek 15%-a észlelt mellékhatásokat.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ami a csípő- vagy térdprotézis műtét miatt rövid távon kezelt betegek körülbelül 14%-ánál, a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt hosszú távon kezelt betegek 16,6%-ánál, és az MVT/PE miatt kezelt felnőtt betegek 14,4%-ánál észlelték. Továbbá vérzés az MVT/PE prevenció RE-MEDY vizsgálat (felnőtt) betegeinek 19,4%-ánál és az MVT/PE prevenció RE-SONATE vizsgálat (felnőtt) betegeinek 10,5%-ánál jelentkezett.

Mivel a három indikációban kezelt betegpopuláció nem összehasonlítható, és a vérzéses események számos szervrendszert érintettek, a jelentős illetve bármilyen vérzések összesített leírása indikáció szerint megadva alább, a 13-17. táblázatokban található.

Bár a klinikai vizsgálatokban alacsony gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 12. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket primer VTE prevenció indikációban csípő- vagy térdprotézis műtétet követően, a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója során, valamint az MVT/PE kezelése és MVT/PE prevenciója során észleltek klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

12. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	Gyakoriság		
	VTE primer prevenciója csípő- vagy térdprotézis műtét után	Stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	MVT/PE kezelés és MVT/PE prevenció
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Anaemia	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Thrombocytopenia	Ritka	Nem gyakori	Ritka
Csökkent haematocrit	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Neutropenia	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Agranulocytosis	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Bőrkíütés	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Viszketés	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Ritka	Ritka	Ritka
Angiooedema	Ritka	Ritka	Ritka
Csalánkiütés	Ritka	Ritka	Ritka
Hörgögörcs	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Koponyaűri vérzés	Ritka	Nem gyakori	Ritka
Érbetegségek és tünetek			
Haematoma	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Vérzés	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Seb vérzése	Nem gyakori	-	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Orrvérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Haemoptoe	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Ritka	Gyakori	Nem gyakori
Hasmenés	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Dyspepsia	Ritka	Gyakori	Gyakori
Hányinger	Nem gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Aranyérvérzés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfeketlyt is beleértve	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrooesophagitis	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Ritka	Nem gyakori	Nem gyakori
Hányás	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Dysphagia	Ritka	Nem gyakori	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori

Májenzimszint-emelkedés	Nem gyakori	Ritka	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Bőrvérzés	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Haemarthros	Nem gyakori	Ritka	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori	Gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Vérzés az injekció beadásának helyén	Ritka	Ritka	Ritka
Vérzés a kanül helyén	Ritka	Ritka	Ritka
Véres váladékozás	Ritka	-	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Traumás vérzés	Nem gyakori	Ritka	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Ritka	Ritka	Ritka
Beavatkozás utáni haematoma	Nem gyakori	-	-
Beavatkozás utáni vérzés	Nem gyakori	-	
Posztoperatív anaemia	Ritka	-	-
Beavatkozás utáni váladékozás	Nem gyakori	-	-
Sebváladékozás	Nem gyakori	-	-
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások			
Sebváladékozás	Ritka	-	-
Beavatkozás utáni váladékozás	Ritka	-	-

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzékes reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől.

Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasisra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzékes szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzékes szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistája, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

A 13. táblázat azoknak a betegeknek a számát (%) mutatja dózis szerinti megoszlásban, akiknél mellékhatásként a VTE prevenció kezelés időszaka alatt vérzéses esemény történt a két pivotális klinikai vizsgálatban.

13. táblázat: Betegek száma (%-ban), akiknél vérzéses mellékhatást észleltek

	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi egyszer N (%)	Dabigatrán-etexilát 220 mg napi egyszer N (%)	Enoxaparin N (%)
Kezelt	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Jelentős vérzés	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Bármilyen vérzés	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

A 14. táblázat a vérzéses eseményeket jelentős és bármilyen vérzésre lebontva mutatja a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú vizsgálatban.

14. táblázat: Vérzéses események előfordulása a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 110 mg	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin
Randomizált betegszám	6012	6076	6022
Jelentős vérzés	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracranialis vérzés	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
GI vérzés	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatális vérzés	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Kisebb vérzés	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Bármilyen vérzés	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg vagy 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt az életveszélyes vérzések és intracranialis vérzés kockázata, mint a warfarin esetében [$p < 0,05$]. A dabigatrán-etexilát mindkét dóziserőssége esetében statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt az összes vérzés aránya is. A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a jelentős vérzés kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 0,81 [$p = 0,0027$]). A randomizáció alapján napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan magasabb volt a jelentős gastrointestinalis vérzések kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 1,48 [$p = 0,0005$]). Ezt a hatást elsősorban 75 éves vagy annál idősebb betegeknél észlelték. A dabigatrán klinikai haszna a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója vonatkozásában, valamint az ICH kisebb kockázata a warfarinnal összehasonlítva megmarad az egyes alcsoportok esetén is, pl. károsodott veseműködés, életkor, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer pl. trombocytáaggregáció-gátlókkal vagy P-gp inhibitorokkal. Míg bizonyos betegcsoportokban fokozott a jelentős vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés esetén, dabigatrán esetében a vérzésveszély többletét döntően a GI vérzés adja, ami jellemzően a dabigatrán-etexilát kezelés elkezdését követő első 3-6 hónapon belül észlelhető.

MVT és PE kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

A 15. táblázat a RE-COVER és RE-COVER II, összesített kulcsfontosságú vizsgálatokban észlelt

vérzéses eseményeket mutatja az MVT és PE kezelése során. Az összesített vizsgálatokban az elsődleges biztonságossági végpontok, mint major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

15. táblázat: A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban az MVT és PE kezelése során észlelt vérzéses események.

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin	Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)
A biztonságossági elemzésbe bevont betegek száma	2456	2462	
Major vérzéses esemény	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Intracranialis vérzés	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Major GI vérzés	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Életet veszélyeztető vérzés	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Major vérzéses esemény /klinikailag releváns vérzés	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Bármilyen vérzés	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Bármilyen GI vérzés	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

A vérzéses eseményeket mindkét kezelés esetében a parenterális kezelés leállítását követően, a dabigatrán-etexilát, illetve a warfarin első bevitelétől számolták (csak per os kezelési periódus). Ide tartozik minden, a dabigatrán-etexilát kezelés alatt előforduló vérzéses esemény. A warfarin kezelés alatt előforduló összes vérzéses esemény bekerült az összesítésbe, kivéve azokat, amelyek a warfarin és parenterális kezelés átfedő periódusában jelentkeztek.

A 16. táblázat a kulcsfontosságú RE-MEDY, az MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A vérzéses események (mint a major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés) szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

16. táblázat: A RE-MEDY – MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses események.

	Dabigatrán-etexilát 150 mg naponta kétszer	Warfarin	Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)
Kezelt betegek	1430	1426	
Major vérzéses esemény	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Intracranialis vérzés	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nem számítható *
Major GI vérzés	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nem számítható *
Életet veszélyeztető vérzés	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nem számítható *
Major vérzéses esemény /klinikailag releváns vérzés	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Bármilyen vérzés	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Bármilyen GI vérzés	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik csoportban/kezelésnél sem volt esemény

A 17. táblázat az MVT és PE prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú RE-SONATE vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a placebo esetén (névleges alfa-érték 5%).

17. táblázat: A RE-SONATE – MVT és PE prevenció vizsgálatban észlelt vérzéses események

	Dabigatrán-etexilát 150 mg naponta kétszer	Placebo	Relatív hazard vs placebo (95%-os konfidencia intervallum)
Kezelt betegek	684	659	
Major vérzéses esemény	2 (0,3%)	0	Nem számítható *
Intracranialis vérzés	0	0	Nem számítható *
Major GI vérzés	2 (0,3%)	0	Nem számítható *
Életet veszélyeztető vérzés	0	0	Nem számítható *
Major vérzéses esemény /klinikailag releváns vérzés	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)
Bármilyen vérzés	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Bármilyen GI vérzés	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik kezelési csoportban sem volt esemény

Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1160.108). Összesen 328 gyermekgyógyászati beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél és serdülőknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknek és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 18. táblázat a VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekek és serdülők vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

18. táblázat. Mellékhatások

	Gyakoriság
Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori
Csökkent haematocrit	Nem gyakori
Neutropenia	Nem gyakori
Agranulocytosis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori
Bőrkiütés	Gyakori
Viszketés	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Nem ismert
Angiooedema	Nem ismert
Csalánkiütés	Gyakori
Hörgögörcs	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Koponyaűri vérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	
Haematoma	Gyakori
Vérzés	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Orrvérzés	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori
Hasi fájdalom	Nem gyakori
Hasmenés	Gyakori
Dyspepsia	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori
Aranyérvérzés	Nem ismert
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Nem ismert
Gastrooesophagitis	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Gyakori
Hányás	Gyakori
Dysphagia	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Nem ismert
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőrvérzés	Nem gyakori
Alopecia	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	

Haemarthros	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés az injekció beadásának helyén	Nem ismert
Vérzés a kanül helyén	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Traumás vérzés	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Nem ismert

Vérzéses reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

A vérzéses szövődmények kezelése

Vérzéses szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszert elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknél a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinámiás hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrációt (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérlet bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott

menyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrátumok adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a thrombocyta-koncentrátum adása thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocyta-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában. Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaskád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott thrombocytaaggregációt.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően, számos thrombotikus állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ecarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentilisét meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt a 6. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

VTE primer prevenciója ortopédiai műtéteknél

A dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotban (3 nap elteltével), 220 mg dabigatrán-etexilát adása után nagyjából 2 órával mért maximális plazmakoncentrációjának geometriai átlaga 70,8 ng/ml, tartománya 35,2-162 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt. A dabigatrán adagolási intervallum végén (azaz 220 mg-os dabigatrán dózis adása után 24 órával) mért maradék koncentrációjának geometriai átlaga 22,0 ng/ml, tartománya 13,0-35,7 ng/ml (25-ös és 75-ös közötti percentilis tartomány) volt.

Egy célzott, kizárólag közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CrCl] 30-50 ml/perc) szenvedő, 150 mg/nap dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeken elvégzett vizsgálatban, az adagolási intervallum végén mért mélyponti koncentráció geometriai átlaga átlagosan 47,5 ng/ml volt (tartomány: 29,6-72,2 ng/ml [25-75 percentilis tartomány]).

Csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke 67 ng/ml volt a mélyponton mérve (20-28 órával a megelőző dózis után) (lásd 4.4 és 4.9 pont),
- az aPTT 90 percentilis értéke a mélyponton (20-28 órával a megelőző dózis után) 51 másodperc volt, ami a normálérték felső határának 1,3-szerese.

Az ECT értékét nem mérték a csípő- vagy térdprotézis beültetést követően VTE prevenció miatt naponta egyszer 220 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)

A dabigatrán plazma csúcs koncentrációinak egyensúlyi geometriai átlagértéke a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán adását követően 2 órával mérve 175 ng/ml volt, 117-275 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány). A dabigatrán mélyponti koncentrációjának geometriai átlagértéke a mélyponton, reggel, az adagolási intervallum végén mérve (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózis után) átlagosan 91,0 ng/ml volt, 61,0-143 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójára adott napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetén

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 200 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának háromszorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 103 másodpercnél,
- az aPTT a normálérték felső határának kétszeresére történő megnyúlása (aPTT megnyúlás körülbelül 80 másodperc), a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) felelt meg a megfigyelt 90 percentilis értéknek.

Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)

MVT és PE miatt napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknél a dabigatrán adagolás után 10–16 órával, az adagolási intervallum végén mért (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózisa után) mélyponti koncentráció geometriai átlaga 59,7 ng/ml volt, a mért értékek 38,6 és 94,5 ng/ml között voltak (25 és 75 percentilis tartomány). Az MVT és PE kezelése során a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát adása esetén,

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 146 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának 2,3-szorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 74 másodpercnél,

- az aPTT a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) mért 90 percentilis értéke 62 másodperc volt, ami a kiindulási érték 1,8-szerese.

Az MVT és PE kiújulásának prevenciója miatt napi kétszer 150 mg dabigatránnal kezelt betegekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtéteket követő VTE megelőzésére

2 nagy, randomizált, parallel csoportos, kettős vak, dózismeghatározó vizsgálatban az elektív ortopédiai nagyműtetre kerülő betegek (az egyikben térd-, a másikban csípőízületi endoprotézis beültetés történt) – miután haemostasisuk biztosítottá vált – 75 vagy 110 mg dabigatrán-etexilátot kaptak a műtét után 1-4 órával, majd azt követően 150 vagy 220 mg-ot naponta egyszer, vagy 40 mg enoxaparint a műtét előtti napon, majd azt követően naponta.

A RE-MODEL vizsgálatban (térdprotézis beültetés) a kezelés 6-10 napig, a RE-NOVATE vizsgálatban (csípőprotézis beültetés) pedig 28-35 napig tartott. Összesen 2076 beteget kezeltek térd-, és 3494-et csípőprotézis beültetést követően.

Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja az összes VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális és disztális mélyvénás thrombosit [MVT] is) és az összes mortalitás eredője volt. A másodlagos végpont a jelentős VTE (beleértve a pulmonális embóliát [PE] és a rutin venographiával kimutatott, akár tünetet okozó, akár tünetmentes, proximális MVT-t is) és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás eredője volt, és ezt tartják klinikailag relevánsabbnak.

Mindkét vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a 220 mg és a 150 mg dabigatrán-etexilát antithrombotikus hatása statisztikailag nem volt rosszabb az enoxaparinnál az összes VTE és az összes mortalitás tekintetében. A jelentős VTE incidenciájának és a VTE-vel kapcsolatos mortalitás pontbecslésének értéke a 150 mg-os dózis esetében valamivel rosszabb volt, mint az enoxaparin esetében (19. táblázat). Jobbak voltak az eredmények a 220 mg-os dózissal, ahol a jelentős VTE incidenciájának pontbecslés értéke valamivel jobb volt az enoxaparinénál (19. táblázat).

A klinikai vizsgálatokat 65 év feletti átlagéletkorú betegpopuláción végezték.

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a nők és férfiak között nem volt különbség a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok tekintetében.

A RE-MODEL és a RE-NOVATE vizsgálatokban a betegek (5539 kezelt beteg) 51%-a szenvedett egyidejűleg hipertóniában, 9%-a diabetesben, 9%-a egyidejű koszorúér betegségben, és 20%-uk anamnézisében szerepelt vénás elégtelenség. A felsorolt betegségek egyike sem befolyásolta a dabigatrán VTE prevencióra kifejtett hatását vagy a vérzés gyakoriságát.

A súlyos VTE-re és VTE-vel kapcsolatos mortalitási végpontra vonatkozó adatok homogének voltak az elsődleges hatékonysági végpont tekintetében, és az adatok a 19. táblázatban láthatók.

Az összes VTE és az összes mortalitás végpontra vonatkozó adatok a 20. táblázatban láthatók.

A megállapított jelentős vérzéses végpontokra vonatkozó adatok a 21. táblázatban, alább található.

19. táblázat: A súlyos VTE és VTE-vel kapcsolatos mortalitás elemzése a RE-MODEL és RE-NOVATE ortopédiai műtéti vizsgálatok kezelési periódusa alatt

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg napi egyszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi egyszer	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
N	909	888	917
Incidencia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,78	1,09	
95% CI	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (térd)			
N	506	527	511
Incidencia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,73	1,08	
95% CI	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

20. táblázat: Az összes VTE és az összes mortalitás elemzése a RE-NOVATE és a RE-MODEL ortopéd sebészeti vizsgálatok kezelési időszaka alatt

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg napi egyszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi egyszer	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
N	880	874	897
Incidencia (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,9	1,28	
95% CI	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (térd)			
N	503	526	512
Incidencia (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Relatív hazard az enoxaparinnal szemben	0,97	1,07	
95% CI	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

21. táblázat: Kezelés mellett jelentkező jelentős vérzéses események (MVE) az egyes RE-MODEL és RE-NOVATE vizsgálatokban

Vizsgálat	Dabigatrán-etexilát 220 mg napi egyszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi egyszer	Enoxaparin 40 mg
RE-NOVATE (csípő)			
Kezelt betegek N	1146	1163	1154
A MVE-k száma N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (térd)			
Kezelt betegek N	679	703	694
A MVE-k száma N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

A dabigatrán-etexilát hatásosságának klinikai bizonyítéka a RE-LY vizsgálatból (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) származik, ami egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, paralell vizsgálati csoportos, kettős vak vizsgálat volt, amelyben a dabigatrán-etexilát két dózisát (110 mg és 150 mg naponta kétszer) hasonlították össze a nyílt módon adott warfarinnal olyan pitvarfibrilláló betegeknél, akiknél közepes vagy magas volt a stroke és a szisztémás embolizáció

kockázata. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy bizonyítsa, a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferioritás) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció mint összetett végpont előfordulásának csökkentésében. A statisztikai szuperioritást szintén elemezték.

A RE-LY vizsgálatban összesen 18 113 beteget randomizáltak a dabigatrán-etexilát csoportba, az átlagéletkor 71,5 és az átlagos CHADS₂ pontszám 2,1 volt. A betegpopuláció 64%-a volt férfi, 70%-a fehér és 16%-a ázsiai. A warfarin csoportba randomizált betegek között a terápiás tartomány eléréshez szükséges idő (time to therapeutic range [TTR] [INR 2-3]) százalékos aránya 64,4% volt (átlagos TTR 67%).

A RE-LY vizsgálat kimutatta, hogy a dabigatrán-etexilát napi kétszer 110 mg-os dózisban nem rosszabb (non-inferiority) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójában pitvarfibrilláló betegeken, és alkalmazása csökkent ICH, öszsvérzés és jelentős vérzés kockázattal jár. A napi kétszer 150 mg-os dózis szignifikáns mértékben csökkenti az ischaemiás és vérzéses stroke, éreredetű halál, ICH és összes vérzés kockázatát a warfarinhoz viszonyítva. A jelentős vérzések aránya ezzel a dózissal a warfarin esetében észlelthez hasonló volt. A myocardialis infarctus előfordulási aránya kissé nagyobb volt a dabigatrán-etexilát napi kétszeri 110 mg-os (relatív hazard 1,29; p = 0,0929), vagy 150 mg-os dózisa (relatív hazard 1,27; p = 0,1240) esetén a warfarinhoz képest. Az INR gyakoribb monitorozásával a dabigatrán-etexilátnak warfarinhoz hasonlított előnyei csökkennek.

A 22-24. táblázatok a kulcsfontosságú eredmények részleteit mutatják a teljes populációban:

22. táblázat: A stroke vagy a szisztémás embolizáció első megjelenésének elemzése (primer végpont) a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Stroke és/vagy szisztémás embolizáció			
Incidencia (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-érték szuperioritás	p = 0,2721	p = 0,0001	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

23. táblázat: Az ischaemiás vagy vérzéses stroke első megjelenésének elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Stroke			
Incidencia (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Relatív házárđ (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-érték	0,3553	0.0001	
Szisztémás embolizáció			
Incidencia (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Relatív házárđ (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-érték	0,3099	0,1582	
Ischaemiás stroke			
Incidencia (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Relatív házárđ (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-érték	0,3138	0,0351	
Haemorrhagiás stroke			
Incidencia (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Relatív házárđ (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-érték	0,0001	< 0,0001	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

24. táblázat: A bármely okú és kardiovaszkuláris túlélés elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Összhalálozás			
Incidencia (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-érték	0,1308	0,0517	
Ér-eredetű halálozás			
Incidencia (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-érték	0,2081	0,0430	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik.

A 25-26. táblázatok az elsődleges hatásossági és biztonságossági végpont eredményeit mutatják:

Az elsődleges végpont, a stroke és a szisztémás embolizáció esetén nem találtak alcsoportonként (pl. életkor, testtömeg, nem, vesefunkció, etnikai származás, stb.) eltérő relatív hazardokat a warfarinhoz hasonlítva.

25. táblázat: A stroke/szisztémás embolizáció relatív hazard és 95% CI alcsoportok szerint.

Végpont	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer vs. Warfarin	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer vs. Warfarin
Életkor (év)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ és < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCl (ml/perc)		
30 ≤ és < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ és < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

A jelentős vérzés primer biztonsági végpontja esetében interakció volt a kezelési hatás és az életkor között. A vérzés relatív kockázata dabigatrán esetében a warfarinhoz viszonyítva nőtt az életkorral. A relatív kockázat a 75 év feletti betegeknél volt a legnagyobb. Mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadásgátlókkal (ASA vagy klopidoogrel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát. Nem volt szignifikáns interakció a kezelési hatások és a veseműködés és CHADS₂ pontszám alapján létrehozott alcsoportok között.

26. táblázat: Jelentős vérzés relatív hazard és 95% CI alcsoportok szerint

Végpont	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer vs. Warfarin	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer vs. Warfarin
Életkor (év)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ és < 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/perc)		
30 ≤ és < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ és < 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)
ASA használat	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Klopidogrel használat	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (a RE-LY vizsgálatot befejező, dabigatránnal kezelt pitvarfibrilláló betegek hosszú távú multicentrikus kiterjesztett vizsgálata)

A RE-LY kiterjesztett vizsgálata (a RELY-ABLE) további biztonságossági információt szolgáltatott a betegek egy csoportjáról, akik a RE-LY vizsgálatban alkalmazott dózisban folytatták tovább a dabigatrán-etexilát szedését. A betegek akkor kerülhettek a RELY-ABLE vizsgálatba, ha nem hagyták abba végleg a vizsgálati szer szedését a RE-LY vizsgálat végső vizitjénél. A bevont betegek folytatták ugyanakkor a kettős vak dabigatrán-etexilát dózissal a szedését, amelyet a RE-LY vizsgálatban randomizációt követően szedtek, a RE-LY vizsgálatot követő 43 hónapos követéses időszakban (teljes átlagos követés a RE-LY + RELY-ABLE vizsgálatban 4,5 év). 5897 beteget vontak be, ami a RE-LY vizsgálatban az eredetileg dabigatrán-etexilát csoportba randomizált betegek 49%-át, és a RELY-ABLE vizsgálatra alkalmas betegek 86%-t jelentette.

A RELY-ABLE vizsgálatban töltött további 2,5 éves kezelés, ami maximálisan 6 éves expozíciót jelentett (összes expozíció a RE-LY és RELY-ABLE vizsgálatokban) a dabigatrán-etexilát hosszú távú biztonsági profilját megerősítette a napi kétszeri 110 mg-os és napi kétszeri 150 mg-os vizsgált dózis esetében is. Új biztonságossági vonatkozást nem találtak.

A kimeneteli események, köztük a major vérzés vagy egyéb vérzéses események gyakorisága megfelelt a RE-LY vizsgálatban észleltnek.

A beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó adatok

Egy beavatkozással nem járó vizsgálatban (GLORIA-AF), prospektíven (a második fázisában) adatokat gyűjtöttek a dabigatrán-etexilát valós körülmények közötti biztonságosságáról és hatásosságáról, újonnan diagnosztizált nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A vizsgálat 4859 dabigatrán-etexilátot szedő beteget foglalt magába (55%-uk 150 mg-ot kapott napi kétszer, 43%-uk 110 mg-ot napi kétszer, 2%-uk pedig 75 mg-ot napi kétszer). A betegek állapotát 2 évig követték nyomon. A CHADS₂ pontszám átlagértéke 1,9, a HAS-BLED pontszám átlagértéke 1,2 volt. A követési idő alatt a kezelés ideje átlagosan 18,3 hónap volt. Major vérzéses 0,97 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő. Életveszélyes vérzés előfordulása 0,46 esemény/100 betegév, intracranialis vérzés 0,17 esemény/100 betegév, míg gastrointestinalis vérzés 0,60 esemény/100 betegév volt. Stroke 0,65 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő.

Továbbá, egy beavatkozással nem járó vizsgálatban [Graham DJ és mtsai., Circulation 2015;131:157-164] az Egyesült Államokban, több mint 134 000 idős, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegnél (több mint 37 500 betegévi terápiás utánkövetési időt szolgáltatva) a warfarinnal összehasonlítva, a dabigatrán-etexilátot (a betegek 84%-a napi 150 mg-ot, 16%-a 75 mg-ot kapott) összefüggésbe hozták az ischaemiás stroke (relatív hazard: 0,80, 95%-os konfidencia intervallum, [CI] 0,67, 0,96), intracranialis vérzés (relatív hazard: 0,34, CI 0,26, 0,46) és a mortalitás (relatív hazard: 0,86, CI 0,77, 0,96) csökkent kockázatával, valamint a gastrointestinalis vérzések kockázatának megnövekedésével (relatív hazard: 1,28, CI 1,14, 1,44). A főbb vérzéses

események számában nem volt különbség (relatív hazard: 0,97, CI 0,88, 1,07).

Ezek a valós körülmények közül származó megfigyelések összhangban állnak a dabigatrán-etexilát RE-LY vizsgálatban meghatározott hatásossági és biztonságossági profiljával ezen indikáció esetében.

Betegek, akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (PCI) végeztek

Egy prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú (PROBE) vizsgálatot (IIb. Fázis) 2725 olyan beteg bevonásával végeztek, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (RE-DUAL PCI) alkalmaztak. A vizsgálat célja a kettős terápia és a hármas terápia összehasonlító értékelése volt: kettős terápia dabigatrán-etexilát (napi kétszeri 110 vagy 150 mg) klopido-grellel vagy ticagrelorral (P2Y12 antagonistá) és a hármas terápia warfarinnal (2,0-3,0-s INR-értékhez igazított dózissal) és klopido-grellel vagy ticagrelorral és ASA-val összehasonlítva. A betegeket az alábbi csoportok egyikébe randomizálták: kettős terápia napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát, kettős terápia napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát és hármas terápia warfarinnal. Az Amerikai Egyesült Államokon kívüli idős betegeket (Japán esetén 70 év felett, más országok esetén 80 év felett) randomizált módon osztották be vagy a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportba vagy a warfarinos hármas terápiás csoportba. Az elsődleges végpont egy kombinált végpont volt: az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definíciója szerinti jelentős vérzések vagy klinikailag releváns, nem jelentős vérzéses események.

Az elsődleges végpont incidenciája 15,4% volt (151 beteg) a napi kétszeri 110 mg-os dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 26,9% (264 beteg) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; non-inferior $p < 0,0001$ és superior $p < 0,0001$) és 20,2% (154 beteg) a napi 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 25,7% (196 beteg) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; non-inferior $p < 0,0001$ és superior $p = 0,002$). A leíró elemzés részeként, a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Thrombolysis Myocardialis Infarctus esetén) szerinti főbb vérzéses események száma alacsonyabb volt mindkét dabigatrán-etexiláttal kezelt kettős terápiás csoportban mint a warfarinos hármas terápiás csoportban: 14 esemény (1,4%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 37 esemény (3,8%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) és 16 esemény (2,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 30 esemény (3,9%) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Mindkét dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban alacsonyabb volt az intracranialis vérzések mint a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportokban: 3 esemény (0,3%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban ezzel szemben 10 esemény (1,0%) a warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) és 1 esemény (0,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 8 esemény (1,0%) a megfelelő warfarinos hármas terápiás csoportban (HR 0,12; 95% CI 0,02 0,98; $p = 0,047$). Az összetett végpontként megjelölt elhalálozás, thromboembóliás események (myocardialis infarctus, stroke vagy szisztémás embolizáció) vagy nem tervezett revaszkularizáció a két dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban együtt nem rosszabb (non-inferior) a warfarinos hármas terápiás csoportnál (13,7% és 13,4% egyenként, HR 1,04; 95% CI 0,84, 1,29; non-interferior $p = 0,0047$). Nincs statisztikai különbség a hatásossági végpontok komponensei között sem a dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, sem a warfarinos hármas terápiás csoportban.

A vizsgálat megmutatta, hogy a kettős terápia, melyben dabigatrán-etexilátot és a P2Y12 antagonistát alkalmaztak, jelentősen csökkenti a vérzések kockázatát (superior) a warfarinos hármas terápiás csoporttal szemben, és a thromboembóliás események komponensei esetén nem rosszabb (non-inferior) olyan betegek esetén, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót végeztek.

MVT és PE kezelése felnőtt betegeknél (MVT/PE kezelés)

A hatásosságot két multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos ismételt vizsgálatban, a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban elemezték. Ezek a vizsgálatok a dabigatrán-etexilátot

(150 mg naponta kétszer) a warfarinnal hasonlították össze (cél INR 2,0-3,0) akut MVT-ben és/vagy PE-ben szenvedő betegeknek. Ezeknek a vizsgálatoknak az volt az elsődleges célja, hogy igazolják, hogy a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferior) a warfarinnál az elsődleges összetett végpont előfordulásának csökkentésében; ami a tünetekkel járó MVT és/vagy PE ismételt jelentkezése és az ebből eredő halálozás volt a 6 hónapos kezelési periódusban.

A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban összesen 5153 beteget randomizáltak és 5107 beteget kezeltek.

A fix dózisú dabigatrán kezelés időtartama 174 nap volt, az alvadási státuszt nem monitorozták. A warfarint kapó betegeknek a terápiás tartományban (INR 2,0-3,0) töltött medián időtartam 60,6% volt.

Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarin kezelésnél (a non-inferioritásra vonatkozó határ a RE-COVER és RE-COVER II esetén: 2,75 a relatív hazard és 3,6 a kockázat különbsége esetén).

27. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE eredője) a kezelés utáni időszak végéig a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálat összesítésében

	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Kezelt betegek	2553	2554
Visszatérő szimptomás VTE és VTE-vel összefüggő halál	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Relatív hazard a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)	1,09 (0,77, 1,54)	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptomás VTE és összhalálozás	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95%-os konfidencia intervallum	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Szimptomás MVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95%-os konfidencia intervallum	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Szimptomás PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95%-os konfidencia intervallum	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-vel összefüggő halál	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Összhalálozás	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95%-os konfidencia intervallum	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknek (MVT/PE prevenció)

Két randomizált, parallel csoportos, kettős vak vizsgálatot végeztek a korábban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknek. A RE-MEDY warfarinkontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiket már 3-12 hónapja kezeltek, és további antikoaguláns kezelésre volt szükségük, a RE-SONATE placebokontrollos vizsgálatba pedig olyan betegeket vontak be, akik 6-18 hónapja már K-vitamin antagonistá kezelést kaptak.

A RE-MEDY vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a per os dabigatrán-etexilátnak (150 mg naponta kétszer) és a warfarinnak (INR célérték: 2,0-3,0) a hosszú távú kezelésben és a szimptomás MVT és/vagy PE kiújulásának megelőzésében mutatott biztonságosságát és hatékonyságát. Összesen 2866 beteget randomizáltak és 2856 beteget kezeltek. A dabigatrán-etexilát kezelés időtartama 6 és 36 hónap között volt (átlagosan 534 nap). A warfarin csoportba randomizált betegeknek a terápiás tartományban (INR érték 2,0-3,0) töltött medián időtartam 64,9%-volt.

A RE-MEDY vizsgálat kimutatta, hogy a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarinnál (a non-interferitásra vonatkozó határ: 2,85 a relatív

hazárd és 2,8 a kockázat különbsége esetén).

28. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-MEDY vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin
Kezelt betegek	1430	1426
Visszatérő szimptómás VTE és VTE-vel összefüggő halál	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Relatív hazárd (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)	1,44 (0,78, 2,64)	
a non-inferioritás	2,85	
18 hónapnál valamilyen eseményt jelentő betegek	22	17
Kumulatív kockázat 18 hónapnál (%)	1,7	1,4
Kockázat különbség a warfarinhoz képest (%)	0,4	
95%-os konfidencia intervallum		
a non-inferioritás	2,8	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptómás VTE és összhálózás	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95%-os konfidencia intervallum	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Szimptómás MVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95%-os konfidencia intervallum	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Szimptómás PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95%-os konfidencia intervallum	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-vel összefüggő halál	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Összhálózás	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,69, 1,90	0,80, 2,07

A RE-SONATE vizsgálat célja a dabigatrán-etexilát visszatérő szimptómás MVT és/PE prevenciójában mutatott szuperioritásának értékelése a placebohoz képest olyan betegeknél, akik már legalább 6-18 hónapja K-vitamin antagonistá kezeléssel részesülnek. A tervezett kezelés kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát volt 6 hónapon át, monitorozás szükségessége nélkül.

A RE-SONATE vizsgálat igazolta a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított, a visszatérő szimptómás MVT/PE prevenciójában mutatott szuperioritását, beleértve az ismeretlen okú haláleseteket is, a kezelési időszak alatt a kockázat 5,6%-ról 0,4%-ra csökkent (a relatív hazárdon alapuló relatív kockázatsökkenés 92% ($p < 0,0001$)). A primer végpontok szekunder és szenzitivitási elemzése és minden szekunder végpont a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított szuperioritását igazolta.

A vizsgálat magában foglalt egy 12 hónapos megfigyeléses utánkövetést a kezelés befejezését követően. A gyógyszerelés leállítását követően a hatás a megfigyelési időszak végéig fennmaradt, ami arra utal, hogy a kezdeti dabigatrán-etexilát kezelés hatása tartós volt. Rebound hatást nem figyeltek meg. A követés végére a VTE események a dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek 6,9%-ánál, míg a placebót kapók 10,7%-ánál voltak észlelhetők (relatív hazárd 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), ($p = 0,0082$)).

29. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-SONATE vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Placebo
Kezelt betegek	681	662
Visszatérő szimptómás VTE és azzal összefüggő halál	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Relatív hazard vs placebo (95%-os konfidencia intervallum)	0,08 (0,02, 0,25)	
A szuperioritásra vonatkozó p-érték	< 0,0001	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptómás VTE és összhálalozás	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95%-os konfidencia intervallum	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Szimptómás MVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95%-os konfidencia intervallum	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Szimptómás PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-vel összefüggő halál	0 (0)	0 (0)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ismeretlen okú halál	0 (0)	2 (0,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Összhálalozás	0 (0)	2 (0,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,04, 1,09

A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdtek a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Klinikai vizsgálatok a nagyízületi endoprotézis-műtétet követő VTE megelőzésére

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Pradaxa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a VTE primer prevenciója elektív, teljes csípőízületi endoprotézis vagy teljes térdízületi endoprotézis műtéten átesett betegeknél, valamint stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél javallatok esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a

dózszt az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben.

Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegnél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt. Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorsz, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba. Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban. A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A Pradaxa per os alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A Pradaxa egészséges önkénteseknek történő orális adása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a C_{max} 0,5-2 órán belül kialakul a

bevételt követően.

Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúskoncentrációk nélkül. A plazma csúskoncentrációk – függetlenül az orális gyógyszerformulától – a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, GI paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A C_{max} és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiakkal. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiai aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 30. táblázat mutatja.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A I. fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a veseelégtelenségben nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

A 30. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.

glomerulus filtrációs ráta (CrCl ₂) [ml/perc]	gÁtlag (gCV%; tartomány) felezési idő [óra]
> 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)

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcserték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer.

Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

A kreatinin-clearance középértéke a RE-LY vizsgálatban 68,4 ml/perc volt. A RE-LY betegeinek csaknem felének (45,8%) volt a kreatinin-clearance-e > 50 - < 80 ml/perc. A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl 30 - 50 ml/perc között) a dabigatrán plazmakoncentrációja az adagolás előtt 2,29-szer, adagolás után pedig 1,81-szer volt magasabb a normális veseműködésű betegekkal összehasonlítva (CrCl ≥ 80 ml/perc).

A RE-COVER vizsgálatban a kreatinin-clearance középértéke 100,3 ml/perc volt. A betegek 21,7%-ának volt enyhe (CrCl > 50 - < 80 ml/perc), és 4,5%-ának közepesen súlyos (CrCl 30-50 ml/perc közötti) vesekárosodása. Az enyhe vesekárosodásban 1,7-szer, a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 3,4-szer magasabbak voltak a dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációi, mint azoknál a betegeknél, akiknél 80 ml/percnél magasabb volt a kreatinin-clearance. Hasonló értékeket kaptak a RE-COVER II vizsgálatban is.

A RE-MEDY és RE-SONATE vizsgálatokban az átlagos kreatinin-clearance érték 99,0 ml/perc, illetve 99,7 ml/perc volt. A kreatinin-clearance a betegek 22,9%-ánál illetve 22,5%-ánál volt 50-80 ml/perc között, és 4,1%-ánál illetve 4,8%-ánál volt 30-50 ml/perc között a RE-MEDY és a RE-SONATE vizsgálatoknál.

Idősek

Az időseknél végzett I. fázisú, specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40-60%-kal, és a C_{max} több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest.

Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és

körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegeknél, mint az 50-100 kg közöttiekénél. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az ≥ 50 kg és < 100 kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

Nem

A hatóanyag-expozíció a primer VTE prevenciós vizsgálatokban nőknél körülbelül 40-50%-kal magasabb, de a dózis módosítása nem javasolt. Pitvarfibrilláló betegeknél a nőkben átlagosan 30%-kal voltak magasabban a mélyponti és poszt-dózis koncentrációk. A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a 0 - < 2 éveseknél 53,9 ng/ml, a 2 - < 12 éveseknél 63,0 ng/ml és a 12 - < 18 éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknél észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatalis vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegeknél megfigyelt dózisoknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást

összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dózsig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Borkősav
Arabmézga
Hipromellóz
Dimetikon 350
Talkum
Hidroxipropilcellulóz

Kapszulahéj

Karragén
Kálium-klorid
Titán-dioxid
Indigókármin
Hipromellóz

Fekete nyomtató tinta

Sellak
Fekete vas-oxid
Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás és tartály

3 év

A tartály felbontását követően a készítményt 4 hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolás. A dobozok 10, 30 vagy 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

Gyűjtőcsomagolás, ami 3 doboz 60 × 1 (180) darab kemény kapszulát tartalmazó doboz. A gyűjtőcsomagolásban található egyedi dobozok 6 darab, egyenként 10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolást tartalmaznak.

Gyűjtőcsomagolás, ami 2 doboz 50 × 1 (100) darab kemény kapszulát tartalmazó doboz. A gyűjtőcsomagolásban található egyedi dobozok 5 darab, egyenként 10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolást tartalmaznak.

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált fehér alumínium buboréksomagolás. A dobozok 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály csavaros kupakkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Pradaxa kemény kapszula buboréksomagolásból történő kivétele során a következő utasításokat kell betartani:

- Egy önálló buboréksomagolás részt le kell tépni a perforált vonal mentén a buboréksomagolásról.
- A védőfóliát fel kell tépni, és ezután a kapszula kivehető.
- A kemény kapszulát nem szabad átnyomni a fólián.
- A buboréksomagolást csak akkor tépje fel, amikor a kemény kapszulát be kell vennie.

A kemény kapszula tartályból történő kivétele során a következő utasításokat kell figyelembe venni:

- A kupak lenyomást követően fordítással nyitható.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal vissza kell tenni a tartályra, és azt szorosan le kell zárni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. március 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Sárgás színű pelletekkel töltött, „0”-ás méretű (kb. 22×8 mm) kapszula, melynek felső része világoskék színű, átlátszatlan, alsó része fehér színű, átlátszatlan. A felső rész a Boehringer Ingelheim cég jelzésével van ellátva, az alsó rész „R150” felirattal jelölt.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVA) szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél egy vagy több kockázati tényező áll fenn, mint például korábbi stroke vagy tranzienis ischaemiás attack (TIA), életkor ≥ 75 év, szívelégtelenség ($\geq$ NYHA II. stádium), diabetes mellitus, hypertonia.

Mélyvénás thrombosis (MVT) és pulmonalis embolia (PE) kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél.

Vénás thromboemboliás események (VTE) kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknél adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. A Pradaxa bevont granulátum 12 év alatti gyermekeknek alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömegének és életkorának megfelelően kell megállapítani.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél (SPAF)

Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE)

A dabigatrán-etexilát adagolási javaslata SPAF, MVT és PE esetén a 1. táblázatban található.

1. táblázat: Adagolási javaslat SPAF, MVT és PE esetén

	Javasolt dózis
A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknek (SPAF)	300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab 150 mg-os kapszula formájában
Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknek (MVT/PE)	300 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab 150 mg-os kapszula formájában legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően
<u>Dóziscsökkentés javasolt</u>	
80 éves és annál idősebb betegek	220 mg dabigatrán-etexilát naponta kétszer 1 darab
Egyidejűleg verapamilt kapó betegek	110 mg-os kapszula formájában
<u>Dóziscsökkentés megfontolandó</u>	
75-80 év közötti betegek	a dabigatrán-etexilát napi dózisa 300 mg vagy 220 mg, amit egyénileg, a thromboemboliás kockázat és a vérzésveszély alapján kell meghatározni
Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (CrCl 30-50 ml/perc)	
Gastritisben, oesophagitisben vagy gastrooesophagealis refluxban szenvedő betegek	
További, fokozott vérzési kockázatú betegek	

Az MVT/PE-s betegek esetén a dabigatrán-etexilát 220 mg-os napi dózisának napi kétszer 1 darab 110 mg-os kapszula formájában történő szedésére vonatkozó javaslat farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzéseken alapul, és klinikai körülmények között nem vizsgálták ezt az adagolási módot. Továbbiakat lásd lent, valamint a 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pontokban.

A dabigatrán-etexiláttal szembeni intolerancia esetében a betegeket utasítani kell, hogy azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz, hogy az megfelelő alternatív kezelésre válthasson a pitvarfibrillációval kapcsolatos stroke és szisztémás embolizáció-prevenció vagy MVT/PE megelőzése érdekében.

A vesefunkció ellenőrzése a dabigatrán-etexilát kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

Minden betegnél, különösen az idős betegeknek (75 év felett), mivel a vesekárosodás gyakorisága ebben a korosztályban nagyobb lehet:

- A dabigatrán-etexilát kezelés elkezdése előtt a kreatinin-clearance (CrCl) meghatározásával a vesefunkciót ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy kizárhatóak legyenek azok a betegek, akik súlyos fokú vesekárosodásban szenvednek (azaz: CrCl < 30 ml/perc) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).
- A veseműködést ellenőrizni kell, ha a kezelés alatt a veseműködés rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén).

További követelmények enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek és 75 év feletti betegeknek:

- A dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek veseműködését évente legalább egyszer, bizonyos klinikai helyzetekben pedig, amikor a veseműködés romlására vagy (további) rosszabbodására lehet számítani (pl. hypovolaemia, dehidráció és bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén), szükség szerint gyakrabban kell ellenőrizni.

A vesefunkció (ml/percben mért CrCl) becslésére a Cockcroft-Gault módszert használják.

A kezelés időtartama

A dabigatrán-etexilát kezelés időtartamát SPAF, MVT és PE esetén a 2. táblázat ismerteti.

2. táblázat: A kezelés időtartama SPAF, MVT/PE esetén

Javallat	A kezelés időtartama
SPAF	A kezelést hosszú távon folytatni kell.
MVT/PE	A kezelés időtartamát egyénileg, a kezelés előnyeinek és a vérzés kockázatának gondos értékelését követően kell meghatározni (lásd 4.4 pont). A rövid időtartamú terápiának (legalább 3 hónap) az átmeneti rizikófaktorokon (pl. műtét a közelmúltban, trauma, immobilizáció), míg a hosszútávú kezelésnek a folyamatosan fennálló kockázati tényezőkön vagy idiopátiás MVT-n illetve PE-n kell alapulnia.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni.

Nem szabad kétszeres adagot bevenni az egyes kihagyott adagok pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknek gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat (lásd 4.8. pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag Pradaxa után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A KVA adagolásának elkezdését a következők szerint a CrCl alapján kell időzíteni:

- CrCl ≥ 50 ml/perc, a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.
- CrCl ≥ 30 - < 50 ml/perc, a KVA adagolását 2 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az INR $< 2,0$.

Cardioversio (SPAF)

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését.

Katéteres ablatio pitvarfibrilláció esetén (SPAF)

Végezhető katéteres ablatio napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelésben részesülő betegeknél. Nincs szükség a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítására (lásd 5.1 pont).

Perkután koronáriaintervenció (PCI) stent alkalmazásával (SPAF)

A nem valvularis pitvarfibrilláló betegek esetén, akiken stent alkalmazásával végeztek PCI-t, a haemostasis elérése után, a dabigatrán-etexilát más trombocita-aggregáció gátlókkal együtt is alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

E betegpopulációt érintő dózismódosításokat lásd fent az 1. táblázatban.

Fokozott vérzési kockázatú betegek

A fokozott vérzési kockázatú betegeket (lásd 4.4, 4.5, 5.1 és 5.2 pont) klinikailag szorosan kell monitorozni (keresni kell a vérzés vagy anaemia jeleit). A dózis módosítását az orvos dönti el a potenciális előnyök és a kockázatok betegenként egyénileg történő mérlegelése után (lásd 1. táblázat fent). Az alvadási vizsgálat (lásd 4.4) segíthet azonosítani a túlzott dabigatrán-expozíció miatt fokozott vérzési kockázatú betegeket. Ha túlzott dabigatrán-expozíciót mutatnak ki nagy vérzési kockázatú betegnél, 220 mg-os csökkentett napi dózis adása javasolt napi kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában. Klinikailag jelentős vérzés jelentkezése esetén a kezelést meg kell szakítani.

Gastritis, oesophagitis vagy gastrooesophagealis reflux esetén a gastrointestinalis vérzés fokozott kockázata miatt csökkentett dózis alkalmazása javasolt (lásd 1. táblázat fent és 4.4 pont).

Vesekárosodás

A dabigatrán-etexilát kezelés a súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (30 ml/perc alatti kreatinin-clearance (CrCl)) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A dózis módosítása enyhe fokú (CrCl 50- ≤ 80 ml/perc) vesekárosodásban nem szükséges. Közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (CrCl 30-50 ml/perc) szenvedő betegek ajánlott dabigatrán-etexilát dózisa szintén 300 mg (naponta kétszer egy darab 150 mg-os kapszula formájában). Mindazonáltal a magas vérzési kockázatú betegeknél a dabigatrán-etexilát napi dózisának 220 mg-ra (kétszer egy darab 110 mg-os kapszula formájában) való csökkentése is megfontolandó (lásd 4.4 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő betegek szoros klinikai megfigyelése javasolt.

A dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása gyenge és közepesen erős P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal, pl. amiodaronnal, kinidinnel vagy verapamillal

A dózis módosítása nem szükséges amiodaronnal vagy kinidinnel történő együttes alkalmazáskor (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Dóziscsökkentés javasolt azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg verapamilt is kapnak (lásd 1. táblázat fent, valamint 4.4 és 4.5 pont). Ebben az esetben a dabigatrán-etexilátot és a verapamilt egyszerre kell bevenni.

Testtömeg

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), de az 50 kg alatti testtömegű betegeknél szoros klinikai követés javasolt (lásd 4.4 pont).

Nem

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilátnak gyermekeknél és serdülőknél „a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeken” javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

A dabigatrán-etexilát kapszulát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A dabigatrán-etexilát kapszula javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt a 3. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

3. táblázat. A táblázatban a Pradaxa egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, a beteg kilogrammban megadott testtömege (kg) és évben megadott életkora alapján.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 – < 13	8 – < 9	75	150
13 – < 16	8 – < 11	110	220
16 – < 21	8 – < 14	110	220
21 – < 26	8 – < 16	150	300
26 – < 31	8 – < 18	150	300
31 – < 41	8 – < 18	185	370
41 – < 51	8 – < 18	220	440
51 – < 61	8 – < 18	260	520
61 – < 71	8 – < 18	300	600
71 – < 81	8 – < 18	300	600
> 81	10 – < 18	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy
négy 75 mg-os kapszula
260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy
egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
220 mg: két 110 mg-os kapszula
185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy
két 75 mg-os kapszula

A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni. (a kreatinin vizsgálatára szolgáló módszert a helyi laboratóriumban kell ellenőrizni).

A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező gyermekeknél és

serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az $eGFR \geq 50$ ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező betegeket a 3. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben fel kell mérni a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után személyre kell szabni.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtti 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni. Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A betegeknél vagy gondozóiknál gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia megjelenése esetén tájékoztatniuk kell a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilátra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegeknél a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilátra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az $INR < 2,0$.

Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulák étkezés közben, vagy étkezések közötti időben egyaránt bevehetőek. A kapszulákat egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell bevenni.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne nyissák ki a kapszulát, mivel ez fokozhatja a vérzés veszélyét (lásd 5.2 és 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Súlyos fokú vesekárosodás ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$) felnőtt betegeknél
- $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ gyermekeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebralis ér-rendellenességek
- Más antikoagulánsal, pl. nem frakcionált heparinnal (UFH), alacsony molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás időszakai (lásd 4.2 pont), amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják vagy amikor az UFH adása szükséges katéteres ablatio alatt pitvarfibrilláció esetén (lásd 4.5 pont)
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itraconazzal, dronedaronnal vagy fix dózisú kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentaszvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a thrombocytáaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist. A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocrit-érték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

Felnőtt betegeknél az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén, amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség, specifikus antagónista szer (idarucizumab) áll rendelkezésre. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknél további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a thrombocytá-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Klinikai vizsgálatokban a dabigatrán-etexilát esetén nagyobb arányban észleltek jelentős gastrointestinalis (GI) vérzést időseknél (≥ 75 év), a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetében. További kockázati tényezők (lásd 4. táblázat) többek között a thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozrel és az acetilszalicilsav (ASA) vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID) egyidejű alkalmazása, valamint az oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása.

Kockázati tényezők

A 4. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

4. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó tényezők

	Kockázati tényező
Farmakodinámiás és kinetikai tényezők	75 év vagy afeletti életkor
A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők	<u>Jelentős:</u> - Felnőtt betegeknél közepesen súlyos fokú vesekárosodás (30-50 ml/perc CrCl) - Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont) - Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont) <u>Kisebb:</u> - Alacsony testtömeg (< 50 kg) felnőtt betegeknél
Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)	- ASA és egyéb thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidozrel - NSAID-ok - SSRI-k vagy SNRI-k - Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek
Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek / beavatkozások	- Veleszületett vagy szerzett véralvadási zavarok - Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás - Közel múltban végzett biopszia vagy jelentős trauma - Bakteriális endocarditis - Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux

50 kilogrammnál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

Előny/kockázat arány mérlegelése

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytáaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermek és serdülőkorú betegekre – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

Szoros klinikai megfigyelés

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 4. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani (lásd 4.3 pont).

Súlyos vérzés jelentkezése esetén a kezelést le kell állítani, meg kell keresni a vérzés forrását, és megfontolandó egy specifikus antidótum (idarucizumab) használata felnőtt betegeknél. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

Protonpumpa-inhibitorok használata

A gastrointestinalis vérzés megelőzésére mérlegelhető egy protonpumpa-inhibitor (PPI) adása. Gyermekeknél és serdülőknél a protonpumpa-inhibitorokra vonatkozó helyi javallatokat kell követni.

Laboratóriumi koagulációs paraméterek

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadástátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

Az 5. táblázat a véralvadási vizsgálatoknak azokat a mélyponti küszöbértékeit mutatja felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek. A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó küszöbértékek nem ismertek (lásd 5.1 pont).

5. táblázat. A véralvadási vizsgálatok mélyponti küszöbértékei felnőtt betegeknél, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek

Vizsgálat (mélyponti érték)	Indikáció
	SPAF és MVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [a normálérték felső határának x-szerese]	> 3
aPTT [a normálérték felső határának x-szerese]	> 2
INR	Nem szabad végezni

Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ecarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtėti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

A betegek a cardioversio alatt folytathatják a dabigatrán-etexilát szedését. Nincs szükség a dabigatrán-etexilát kezelés (napi kétszer 150 mg) megszakítására a pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban

részesülő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. Ha az antikoaguláns hatás gyors felfüggesztésére van szükség, rendelkezésre áll a dabigatrán specifikus antagonistá szere (idarucizumab) a felnőtt betegek számára. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

A dabigatrán kezelés felfüggesztése a betegeket az alapbetegségük miatti thrombotikus kockázatnak teszi ki. A dabigatrán-etexilát kezelés az idarucizumab adása után 24 órával újra elkezdhető, ha a beteg klinikailag stabil állapotban van, és a megfelelő haemostasis kialakult.

Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasisra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

A 6. táblázat összefoglalja az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályokat felnőtt betegeknél.

6. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok felnőtt betegeknél

Vesefunkció (CrCl ml/perc)	Becsült felezési idő (óra)	A dabigatrán-etexilátot elektív műtét előtt le kell állítani	
		Nagy vérzési kockázat vagy nagy műtét	Átlagos kockázat
≥ 80	~ 13	2 nappal előtte	24 órával előtte
≥ 50 – < 80	~ 15	2-3 nappal előtte	1-2 nappal előtte
≥ 30 – < 50	~ 18	4 nappal előtte	2-3 nappal előtte (> 48 óra)

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályokat gyermeknél és serdülőknél a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok gyermeknél és serdülőknél

Vesefunkció (eGFR ml/perc/1,73 m ² értékben)	Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt
> 80	24 órával előtte
50 – 80	2 nappal előtte
< 50	Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont).

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbal punctio

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar kell folytatni/újrakezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (nevezetesen vesekárosodásban szenvedő) (lásd még 4. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

Myocardialis infarctus (MI)

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban (SPAF, lásd 5.1 pont) az MI éves abszolút aránya 0,82% volt a napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot, 0,81% a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot és 0,64% a warfarint kapó betegeknél, ami a dabigatrán 29 ill. 27%-os relatív kockázatnövekedését jelenti a warfarinhoz képest. A kezeléstől függetlenül a MI legmagasabb abszolút kockázatát találták a következő alcsoportokban, hasonló relatív kockázattal: korábban MI-on átesett betegek, 65 év feletti, diabeteses vagy koszorúér betegségben szenvedő betegek, 40%-nál alacsonyabb bal kamrai ejekciós frakciójú betegek, és középsúlyos veseműködési zavarban szenvedő betegek. Továbbá nagyobb MI kockázatot találtak az egyidejűleg ASA-t és klopido grelt vagy klopido grelt önmagában szedő

betegeknél.

A három aktív kontrollos, MVT/PE III. fázisú vizsgálatban nagyobb gyakorisággal észlelték MI jelentkezését azoknál a betegeknél, akik dabigatrán-etexilátot kaptak, mint azoknál, akiket warfarinnal kezeltek: 0,4% vs. 0,2% a rövid távú RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban; és 0,8% vs. 0,1% a hosszú távú RE-MEDY vizsgálatban. A növekedés ebben a vizsgálatban statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,022$).

A RE-SONATE vizsgálatban, amelyben a dabigatrán-etexilátot placebóval hasonlították össze, a MI gyakorisága 0,1% volt a dabigatrán-etexilátot kapó, és 0,2% a placebót kapó betegeknél.

Aktív daganatos betegségben szenvedők (MVT/PE, VTE kezelése gyermekeknél és serdülőknél)

A hatásosságot és biztonságosságot aktív daganatos betegségben szenvedő betegek MVT/PE kezelésére nem igazolták. Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (lásd 8. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttes adása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Egyes P-gp inhibitorok együttes adása esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2, 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

8. táblázat. Transzporter interakciók

<u>P-gp inhibitorok</u>	
<i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>	
Ketokonazol	A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a C_{max} értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt szájon át történő alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a C_{max} pedig 2,49-szorosára nőtt.
Dronedaron	A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.
Itrakonazol és ciklosporin	<i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.
Glekaprevir / pibrentasvir	Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisú kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentasvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.

Az egyidejű használat nem javasolt	
Takrolimusz	Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itraconazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.
Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont)	
Verapamil	Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán C_{max}- és AUC-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.2 és 4.4 pont). A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózist a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a C_{max} kb. 2,8-szeresére, az AUC kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a C_{max} kb. 1,9-szeresére, az AUC kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a C_{max} kb. 1,6-szeresére, az AUC kb. 1,5-szeresére nőtt). Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a C_{max} kb. 1,1-szeresére, az AUC kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.
Amiodaron	Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán AUC-je 1,6-szeresére, a C_{max} értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat. (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Kinidin	A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os összdózissig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán AUC _{t,ss} értéke 1,53-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Klaritromicin	Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros AUC- és 1,15-szoros C_{max} -növekedést mértek.
Tikagrelor	A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dóziséval, a dabigatrán AUC 1,73-szorosára, a C_{max} 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisu ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a C_{max} 1,56-szoros, az AUC 1,46-szoros lett. 180 mg telítő dózisu tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán AUC_{t,ss} értékét 1,49-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózist 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán AUC_{t,ss} értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a

	$C_{max,ss}$ pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisú tikagrelor terápia indításakor. Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,26-szorosára, a $C_{max,ss}$ értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.
Pozakonazol	A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt klinikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazzal egyidejűleg alkalmazzák.
<u>P-gp induktorok</u>	
Az egyidejű alkalmazás kerülendő.	
pl. rifampicin, közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin, vagy fenitoin	Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi. A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. npra az indukáló hatás csökkent és a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.
<u>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</u>	
Az egyidejű használat nem javasolt	
pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal való kombinációi	Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.
<u>P-gp szubsztrát</u>	
Digoxin	Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klinikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban.

Antikoagulánsok és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytáaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, prazugrel, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú RE-LY vizsgálatban gyűjtött adatokból (lásd 5.1 pont) azt figyelték meg, hogy mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin más orális vagy parenterális antikoagulánsokkal történő együttadása, melyre többnyire egyik antikoagulánssról a másikra történő átállítással kapcsolatban került sor, körülbelül 2,5-szeresére növelte a major vérzések kockázatát (lásd 4.3 pont). Továbbá mind a

dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadásgátlókkal (ASA vagy klopidoogrel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához vagy pitvarfibrilláció esetén katéteres ablatio alatt (lásd 4.3 pont).

9. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerekkel

NSAID-ok	Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. A RE-LY vizsgálatban megfigyelhető krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növeli dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.
Klopidoogrel	Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopidoogrel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopidoogrel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán AUC _{t,ss} - és C _{max,ss} -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopidoogrel hatását mutató thrombocytaaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopidoogrel telítő dózis esetén a dabigatrán AUC _{t,ss} - és C _{max,ss} -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).
ASA	Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).
LMWH	Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően.

Egyéb interakciók

10. táblázat. Egyéb interakciók

<u>Szelektív szerotoninvisszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k)</u>	
SSRI-k, SNRI-k	Az SSRI-k és az SNRI-k a RE-LY vizsgálat valamennyi kezelési csoportjában növelték a vérzés kockázatát.
<u>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</u>	
Pantoprazol	Ha a Pradaxát pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt Pradaxával: a párhuzamos PPI-kezelés során a Pradaxa hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg.
Ranitidin	A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és

in vitro nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölcsönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Pradaxa-kezelés alatt.

Terhesség

A Pradaxa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Pradaxát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A Pradaxa-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőstények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/ttkg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőstények termékenységére kifejtett hatást nem figyelték meg. A hímek termékenységére kifejtett hatást nem találtak. Anyai toxikus dózisok esetén (ami 5-10-szer nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél), a foetalis testtömeg és az embryofoetalis életképesség csökkenését, valamint a foetalis variációk növekedését figyelték meg patkányoknál és nyulaknál. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot.

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója miatt kezelt pitvarfibrilláló betegek összesen 22%-a (tartós kezelés legfeljebb 3 évig), az MVT/PE miatt kezelt betegek 14%-a, valamint az MVT/PE prevenció miatt kezelt betegek 15%-a észlelt mellékhatásokat.

A leggyakrabban jelentett esemény a vérzés volt, ezt a pitvarfibrillációban szenvedő, stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére kezelt összes beteg körülbelül 16,6%-ánál, és az MVT/PE miatt hosszú távon kezelt felnőtt betegek 14,4%-ánál észlelték. Továbbá vérzés az MVT/PE prevenció RE-MEDY vizsgálat (felnőtt) betegeinek 19,4%-ánál és az MVT/PE prevenció RE-SONATE vizsgálat (felnőtt) betegeinek 10,5%-ánál jelentkezett.

Mivel a három indikációban kezelt betegpopuláció nem összehasonlítható, és a vérzéses események számos szervrendszert érintettek, a jelentős illetve bármilyen vérzések összesített leírása indikáció szerint megadva alább, a 12-15. táblázatokban található.

Bár a klinikai vizsgálatokban alacsony gyakoriságot mutattak, mégis előfordulhatnak jelentős vagy súlyos vérzések, amelyek lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 11. táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja, amelyeket a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevenciója, valamint az MVT/PE kezelése és MVT/PE prevenciója indikációban végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észleltek. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

11. táblázat. Mellékhatások

Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	Gyakoriság	
	Stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél	MVT/PE kezelés és MVT/PE prevenció
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Anaemia	Gyakori	Nem gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Nem gyakori	Nem ismert
Thrombocytopenia	Nem gyakori	Ritka
Csökkent haematocrit	Ritka	Nem ismert
Neutropenia	Nem ismert	Nem ismert
Agranulocytosis	Nem ismert	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori	Nem gyakori
Bőrkíütés	Nem gyakori	Nem gyakori
Viszketés	Nem gyakori	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Ritka	Ritka
Angiooedema	Ritka	Ritka
Csalánkiütés	Ritka	Ritka
Hörgögörcs	Nem ismert	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Koponyaűri vérzés	Nem gyakori	Ritka
Érbetegségek és tünetek		
Haematoma	Nem gyakori	Nem gyakori
Vérzés	Nem gyakori	Nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Orrvérzés	Gyakori	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Emésztőrendszeri vérzés	Gyakori	Gyakori
Hasi fájdalom	Gyakori	Nem gyakori

Hasmenés	Gyakori	Nem gyakori
Dyspepsia	Gyakori	Gyakori
Hányinger	Gyakori	Nem gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori	Gyakori
Aranyérvérzés	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrooesophagitis	Nem gyakori	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Nem gyakori	Nem gyakori
Hányás	Nem gyakori	Nem gyakori
Dysphagia	Nem gyakori	Ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Nem gyakori	Nem gyakori
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Ritka	Nem gyakori
Hyperbilirubinaemia	Ritka	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrvérzés	Gyakori	Gyakori
Alopecia	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Haemarthros	Ritka	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Vérzés az injekció beadásának helyén	Ritka	Ritka
Vérzés a kanül helyén	Ritka	Ritka
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Traumás vérzés	Ritka	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Ritka	Ritka

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzéses reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől.

Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasisra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéses szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut

veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor. Felnőtt betegeknél csillapíthatatlan vérzés esetén rendelkezésre áll a dagibatrán specifikus antagonistája szere, az idarucizumab (lásd 4.9 pont).

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél egy vagy több rizikótényező esetén (SPAF)

A 12. táblázat a vérzéses eseményeket jelentős és bármilyen vérzésre lebontva mutatja a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és a szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú vizsgálatban.

12. táblázat: Vérzéses események előfordulása a pitvarfibrilláló betegek thromboemboliás stroke és szisztémás embolizáció prevencióját vizsgáló vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 110 mg	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin
Randomizált betegszám	6015	6076	6022
Jelentős vérzés	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Intracranialis vérzés	27 (0,23%)	39 (0,32%)	90 (0,77%)
GI vérzés	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Fatális vérzés	26 (0,22%)	30 (0,25%)	42 (0,36%)
Kisebbs vérzés	1566 (13,16%)	1787 (14,85%)	1931 (16,37%)
Bármilyen vérzés	1759 (14,78%)	1997 (16,60%)	2169 (18,39%)

A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg vagy 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt az életveszélyes vérzések és intracranialis vérzés kockázata, mint a warfarin esetében [$p < 0,05$]. A dabigatrán-etexilát mindkét dóziserőssége esetében statisztikailag szignifikáns mértékben kisebb volt az összes vérzés aránya is. A randomizáció alapján napi kétszer 110 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a jelentős vérzés kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 0,81 [$p = 0,0027$]). A randomizáció alapján napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél szignifikánsan magasabb volt a jelentős gastrointestinalis vérzések kockázata, mint a warfarin esetében (relatív hazard [hazard ratio] 1,48 [$p = 0,0005$]). Ezt a hatást elsősorban 75 éves vagy annál idősebb betegeknél észlelték. A dabigatrán klinikai haszna a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója vonatkozásában, valamint az ICH kisebb kockázata a warfarinnal összehasonlítva megmarad az egyes alcsoportok esetén is, pl. károsodott veseműködés, életkor, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer pl. trombocytáaggregáció-gátlókkal vagy P-gp inhibitorokkal. Míg bizonyos betegcsoportokban fokozott a jelentős vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés esetén, dabigatrán esetében a vérzésveszély többletét döntően a GI vérzés adja, ami jellemzően a dabigatrán-etexilát kezelés elkezdését követő első 3-6 hónapon belül észlelhető.

MVT és PE kezelése, és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtteknél (MVT/PE kezelés)

A 13. táblázat a RE-COVER és RE-COVER II, összesített kulcsfontosságú vizsgálatokban észlelt vérzéses eseményeket mutatja az MVT és PE kezelése során. Az összesített vizsgálatokban az elsődleges biztonságossági végpontok, mint major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

13. táblázat: A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban az MVT és PE kezelése során észlelt vérzéses események.

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin	Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)
A biztonságossági elemzésbe bevont betegek száma	2456	2462	
Major vérzéses esemény	24 (1,0%)	40 (1,6%)	0,60 (0,36, 0,99)
Intracranialis vérzés	2 (0,1%)	4 (0,2%)	0,50 (0,09, 2,74)
Major GI vérzés	10 (0,4%)	12 (0,5%)	0,83 (0,36, 1,93)
Életet veszélyeztető vérzés	4 (0,2%)	6 (0,2%)	0,66 (0,19, 2,36)
Major vérzéses esemény /klinikailag releváns vérzés	109 (4,4%)	189 (7,7%)	0,56 (0,45, 0,71)
Bármilyen vérzés	354 (14,4%)	503 (20,4%)	0,67 (0,59, 0,77)
Bármilyen GI vérzés	70 (2,9%)	55 (2,2%)	1,27 (0,90, 1,82)

A vérzéses eseményeket mindkét kezelés esetében a parenterális kezelés leállítását követően, a dabigatrán-etexilát, illetve a warfarin első bevételétől számolták (csak per os kezelési periódus). Ide tartozik minden, a dabigatrán-etexilát kezelés alatt előforduló vérzéses esemény. A warfarin kezelés alatt előforduló összes vérzéses esemény bekerült az összesítésbe, kivéve azokat, amelyek a warfarin és parenterális kezelés átfedő periódusában jelentkeztek.

A 14. táblázat a kulcsfontosságú RE-MEDY, az MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A vérzéses események (mint a major vérzés, major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés) szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a warfarin esetében (névleges alfa-érték 5%).

14. táblázat: A RE-MEDY – MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses események.

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin	Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)
Kezelt betegek	1430	1426	
Major vérzéses esemény	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Intracranialis vérzés	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Nem számítható *
Major GI vérzés	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nem számítható *
Életet veszélyeztető vérzés	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Nem számítható *
Major vérzéses esemény /klinikailag releváns vérzés	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Bármilyen vérzés	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Bármilyen GI vérzés	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik csoportban/kezelésnél sem volt esemény

A 15. táblázat az MVT és PE prevencióját vizsgáló kulcsfontosságú RE-SONATE vizsgálatban észlelt vérzéses eseményeket mutatja. A major vagy klinikailag releváns vérzéses esemény és bármilyen vérzés szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordultak elő a dabigatrán-etexilát kezelés mellett, mint a placebo esetén (névleges alfa-érték 5%).

15. táblázat: A RE-SONATE – MVT és PE prevenciós vizsgálatban észlelt vérzéses események

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Placebo	Relatív hazard vs placebo (95%-os konfidencia intervallum)
Kezelt betegek	684	659	
Major vérzéses esemény	2 (0,3%)	0	Nem számítható *
Intracranialis vérzés	0	0	Nem számítható *
Major GI vérzés	2 (0,3%)	0	Nem számítható *
Életet veszélyeztető vérzés	0	0	Nem számítható *
Major vérzéses esemény /klinikai releváns vérzés	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)
Bármilyen vérzés	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Bármilyen GI vérzés	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*A relatív hazard nem becsülhető meg, mert egyik kezelési csoportban sem volt esemény

Agranulocytosis és neutropenia

Agranulocytosist és neutropeniát nagyon ritkán jelentettek a dabigatrán-etexilát engedélyezését követő alkalmazás során. Mivel a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során a mellékhatásokat meghatározatlan nagyságú populációból jelentették, nem lehetséges ezek gyakoriságát megbízhatóan értékelni. A becsült jelentési arány az agranulocytosis esetében 7 esemény/1 millió betegév, és a neutropenia esetén 5 esemény/1 millió betegév volt.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1160.108). Összesen 328 gyermekgyógyászati beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekeknek és serdülőknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 16. táblázat a VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekgyógyászati betegek vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

16. táblázat. Mellékhatások

	Gyakoriság
Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori
Csökkent haematocrit	Nem gyakori
Neutropenia	Nem gyakori
Agranulocytosis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori
Bőrkiütés	Gyakori
Viszketés	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Nem ismert
Angiooedema	Nem ismert
Csalánkiütés	Gyakori
Hörgögörcs	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Koponyaűri vérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	
Haematoma	Gyakori
Vérzés	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Orrvérzés	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori
Hasi fájdalom	Nem gyakori
Hasmenés	Gyakori
Dyspepsia	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori
Aranyérvérzés	Nem ismert
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Nem ismert
Gastrooesophagitis	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Gyakori
Hányás	Gyakori
Dysphagia	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Nem ismert
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Gyakori
Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőrvérzés	Nem gyakori
Alopecia	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Haemarthros	Nem ismert

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés az injekció beadásának helyén	Nem ismert
Vérzés a kanül helyén	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Traumás vérzés	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Nem ismert

Vérzéses reakciók

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túlادagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekompatibilis, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

A vérzéses szövődmények kezelése

Vérzéses szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszert elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Azokban a helyzetekben, amikor felnőtt betegeknek a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztése szükséges, specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre, mely a dabigatrán farmakodinamiai hatását antagonizálja. Az idarucizumab hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.4 pont).

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrációt (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrációk adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen

vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a thrombocyta-koncentráció adása thrombocytopenia, illetve hosszú hatású thrombocyta-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában. Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaskád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott thrombocytaaggregációt.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően, számos thrombotikus állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ecarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásgátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor, pl. a dabigatrán mélyponti koncentrációjának 90. percentilisét meghaladó értékek, vagy az aPTT-hez hasonló koagulációs vizsgálatok mélyponton mért értékei (az aPTT küszöbértékeket lásd a 4.4 pont alatt az 5. táblázatban), melyeket a fokozott vérzésveszéllyel összefüggő tényezőkként kell figyelembe venni.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknek (SPAF)

A dabigatrán plazma csúcs koncentrációinak egyensúlyi geometriai átlagértéke a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán adását követően 2 órával mérve 175 ng/ml volt, 117-275 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány). A dabigatrán mélyponti koncentrációjának geometriai átlagértéke a mélyponton, reggel, az adagolási intervallum végén mérve (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózis után) átlagosan 91,0 ng/ml volt, 61,0-143 ng/ml közötti tartománnyal (25 és 75 percentilis tartomány).

Nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknek a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésére adott napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát esetén

- a dabigatrán-koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 200 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának háromszorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 103 másodpercnél,
- az aPTT a normálérték felső határának kétszeresére történő megnyúlása (aPTT megnyúlás körülbelül 80 másodperc), a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) felelt meg a megfigyelt 90 percentilis értéknek.

Az MVT és PE kezelése és az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknek (MVT/PE)

MVT és PE miatt napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexiláttal kezelt betegeknek a dabigatrán adagolás után 10-16 órával, az adagolási intervallum végén mért (azaz 12 órával a 150 mg-os dabigatrán esti dózisa után) mélyponti koncentráció geometriai átlaga 59,7 ng/ml volt, a mért értékek 38,6 és 94,5 ng/ml között voltak (25 és 75 percentilis tartomány). Az MVT és PE kezelése során a napi kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát adása esetén,

- a dabigatrán koncentrációk 90 percentilis értéke a mélyponton mérve (10-16 órával a megelőző dózis után) 146 ng/ml volt,
- az ECT esetében a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után), a normálérték felső határának 2,3-szorosára emelkedett érték felelt meg az ECT megnyúlás 90 percentilisét jelentő 74 másodpercnél,
- az aPTT a mélyponton (10-16 órával a megelőző dózis után) mért 90 percentilis értéke 62 másodperc volt, ami a kiindulási érték 1,8-szerese.

Az MVT és PE kiújulásának megelőzése miatt napi kétszer 150 mg dabigatránnal kezelt betegek vonatkozó farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

A stroke és a szisztémás embolizáció megelőzése nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknek

A dabigatrán-etexilát hatásosságának klinikai bizonyítéka a RE-LY vizsgálatból (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) származik, ami egy multicentrikus, nemzetközi, randomizált, paralell vizsgálati csoportos, kettős vak vizsgálat volt, amelyben a dabigatrán-etexilát két dózisát (110 mg és 150 mg naponta kétszer) hasonlították össze a nyílt módon adott warfarinnal olyan pitvarfibrilláló betegeknek, akiknél közepes vagy magas volt a stroke és a szisztémás embolizáció kockázata. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy bizonyítsa, a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferioritás) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció mint összetett végpont előfordulásának csökkentésében. A statisztikai szuperioritást szintén elemezték.

A RE-LY vizsgálatban összesen 18 113 beteget randomizáltak a dabigatrán-etexilát csoportba, az átlagéletkor 71,5 és az átlagos CHADS₂ pontszám 2,1 volt. A betegpopuláció 64%-a volt férfi, 70%-a fehér és 16%-a ázsiai. A warfarin csoportba randomizált betegek között a terápiás tartomány eléréséhez szükséges idő (time to therapeutic range [TTR] [INR 2-3]) százalékos aránya 64,4% volt (átlagos TTR 67%).

A RE-LY vizsgálat kimutatta, hogy a dabigatrán-etexilát napi kétszer 110 mg-os dózisban nem rosszabb (non-inferiority) a warfarinnál a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójában pitvarfibrilláló betegeken, és alkalmazása csökkent ICH, összvérzés és jelentős vérzés kockázattal jár. A napi kétszer 150 mg-os dózis szignifikáns mértékben csökkenti az ischaemiás és vérzéses stroke, éreredetű halál, ICH és összes vérzés kockázatát a warfarinhoz viszonyítva. A jelentős vérzések aránya ezzel a dózissal a warfarin esetében észlelthez hasonló volt. A myocardialis infarctus előfordulási aránya kissé nagyobb volt a dabigatrán-etexilát napi kétszeri 110 mg-os (relatív hazard 1,29; p = 0,0929), vagy 150 mg-os dózisa (relatív hazard 1,27; p = 0,1240) esetén a warfarinhoz képest. Az INR gyakoribb monitorozásával a dabigatrán-etexilátnak warfarinhoz hasonlított előnyei csökkennek.

A 17-19. táblázatok a kulcsfontosságú eredmények részleteit mutatják a teljes populációban:

17. táblázat: A stroke vagy a szisztémás embolizáció első megjelenésének elemzése (primer végpont) a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Stroke és/vagy szisztémás embolizáció			
Incidencia (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p-érték superioritás	p = 0,2721	p = 0,0001	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

18. táblázat: Az ischaemiás vagy vérzéses stroke első megjelenésének elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Stroke			
Incidencia (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
p-érték	0,3553	0,0001	
Szisztémás embolizáció			
Incidencia (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
p-érték	0,3099	0,1582	
Ischaemiás stroke			
Incidencia (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
p-érték	0,3138	0,0351	
Haemorrhagiás stroke			
Incidencia (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
p-érték	0,0001	< 0,0001	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik

19. táblázat: A bármely okú és kardiovaszkuláris túlélés elemzése a RE-LY vizsgálat vizsgálati periódusában.

	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Randomizált vizsgálati személyek	6015	6076	6022
Összhalálozás			
Incidencia (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
p-érték	0,1308	0,0517	
Ér-eredetű halálozás			
Incidencia (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
p-érték	0,2081	0,0430	

% az éves esemény gyakoriságra vonatkozik.

A 20-21. táblázatok az elsődleges hatásossági és biztonságossági végpont eredményeit mutatják:

Az elsődleges végpont, a stroke és a szisztémás embolizáció esetén nem találtak alcsoportonként (pl. életkor, testtömeg, nem, vesefunkció, etnikai származás, stb.) eltérő relatív kockázatokat a warfarinhoz hasonlítva.

20. táblázat: A stroke/szisztémás embolizáció relatív kockázat és 95% CI alcsoportok szerint.

Végpont	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer vs. warfarin	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer vs. warfarin
Életkor (év)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ és < 75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCl (ml/perc)		
30 ≤ és < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ és < 80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

A jelentős vérzés primer biztonsági végpontja esetében interakció volt a kezelési hatás és az életkor között. A vérzés relatív kockázata dabigatrán esetében a warfarinhoz viszonyítva nőtt az életkorral. A relatív kockázat a 75 év feletti betegeknél volt a legnagyobb. Mind a dabigatrán-etexilát, mind a warfarin véralvadásgátlókkal (ASA vagy klopidoogrel) történő egyidejű adása körülbelül megkétszerezte a major vérzések arányát. Nem volt szignifikáns interakció a kezelési hatások és a veseműködés és CHADS₂ pontszám alapján létrehozott alcsoportok között.

21. táblázat: Jelentős vérzés relatív kockázat és 95% CI alcsoportok szerint

Végpont	Dabigatrán-etexilát 110 mg napi kétszer vs. warfarin	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer vs. warfarin
Életkor (év)		
< 65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ és < 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/perc)		
30 ≤ és < 50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ és < 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)
ASA használat	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,75, 1,18)
Klopidoogrel használat	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

RELY-ABLE (a RE-LY vizsgálatot befejező, dabigatránnal kezelt pitvarfibrilláló betegek hosszú távú multicentrikus kiterjesztett vizsgálata)

A RE-LY kiterjesztett vizsgálata (a RELY-ABLE) további biztonságossági információt szolgáltatott a betegek egy csoportjáról, akik a RE-LY vizsgálatban alkalmazott dózisban folytatták tovább a dabigatrán-etexilát szedését. A betegek akkor kerülhettek a RELY-ABLE vizsgálatba, ha nem hagyták abba végleg a vizsgálati szer szedését a RE-LY vizsgálat végső vizitijénél. A bevont betegek folytatták ugyanakkor a kettős vak dabigatrán-etexilát dózissal a szedését, amelyet a RE-LY vizsgálatban randomizációt követően szedtek, a RE-LY vizsgálatot követő 43 hónapos követéses időszakban (teljes átlagos követés a RE-LY + RELY-ABLE vizsgálatban 4,5 év). 5897 beteget vontak be, ami a RE-LY vizsgálatban az eredetileg dabigatrán-etexilát csoportba randomizált betegek 49%-át, és a RELY-ABLE vizsgálatra alkalmas betegek 86%-át jelentette.

A RELY-ABLE vizsgálatban töltött további 2,5 éves kezelés, ami maximálisan 6 éves expozíciót jelentett (összes expozíció a RE-LY és RELY-ABLE vizsgálatokban) a dabigatrán-etexilát hosszú távú biztonsági profilját megerősítette a napi kétszeri 110 mg-os és napi kétszeri 150 mg-os vizsgálat

dózis esetében is. Új biztonságossági vonatkozást nem találtak.

A kimeneteli események, köztük a major vérzés vagy egyéb vérzéses események gyakorisága megfelelt a RE-LY vizsgálatban észleltnek.

A beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó adatok

Egy beavatkozással nem járó vizsgálatban (GLORIA-AF), prospektíven (a második fázisában) adatokat gyűjtöttek a dabigatrán-etexilát valós körülmények közötti biztonságosságáról és hatásosságáról, újonnan diagnosztizált nem valvularis pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél. A vizsgálat 4859 dabigatrán-etexilátot szedő beteget foglalt magába (55%-uk 150 mg-ot kapott napi kétszer, 43%-uk 110 mg-ot napi kétszer, 2%-uk pedig 75 mg-ot napi kétszer). A betegek állapotát 2 évig követték nyomon. A CHADS₂ pontszám átlagértéke 1,9, a HAS-BLED pontszám átlagértéke 1,2 volt. A követési idő alatt a kezelés ideje átlagosan 18,3 hónap volt. Major vérzéses 0,97 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő. Életveszélyes vérzés előfordulása 0,46 esemény/100 betegév, intracranialis vérzés 0,17 esemény/100 betegév, míg gastrointestinalis vérzés 0,60 esemény/100 betegév volt. Stroke 0,65 esemény/100 betegév gyakorisággal fordult elő.

Továbbá, egy beavatkozással nem járó vizsgálatban [Graham DJ és mtsai., Circulation 2015;131:157-164] az Egyesült Államokban, több mint 134 000 idős, nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegnél (több mint 37 500 betegévnyi terápiás utánkövetési időt szolgáltatva) a warfarinnal összehasonlítva, a dabigatrán-etexilátot (a betegek 84%-a napi 150 mg-ot, 16%-a 75 mg-ot kapott) összefüggésbe hozták az ischaemiás stroke (relatív hazard: 0,80, 95%-os konfidencia intervallum, [CI] 0,67, 0,96), intracranialis vérzés (relatív hazard: 0,34, CI 0,26, 0,46) és a mortalitás (relatív hazard: 0,86, CI 0,77, 0,96) csökkent kockázatával, valamint a gastrointestinalis vérzések kockázatának megnövekedésével (relatív hazard: 1,28, CI 1,14, 1,44). A főbb vérzéses események számában nem volt különbség (relatív hazard: 0,97, CI 0,88, 1,07).

Ezek a valós körülmények közül származó megfigyelések összhangban állnak a dabigatrán-etexilát RE-LY vizsgálatban meghatározott hatásossági és biztonságossági profiljával ezen indikáció esetében.

Pitvarfibrilláció miatt katéteres ablatióban részesülő betegek

Egy prospektív, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, feltáró vizsgálatot végeztek központilag megállapított vak végpontelemzéssel (RE-CIRCUIT), 704 beteg részvételével, akik stabil antikoaguláns-kezelésben részesültek. A vizsgálat a megszakítás nélkül, napi kétszer alkalmazott 150 mg dabigatrán-etexilát-kezelést és a megszakítás nélkül alkalmazott, INR alapján beállított warfarin-kezelést hasonlította össze paroxysmalis vagy tartós pitvarfibrilláció miatti katéteres ablatio esetén. A 704 bevont beteg közül 317 részesült pitvarfibrilláció miatti ablatióban megszakítás nélküli dabigatrán-kezelés mellett, illetve 318 részesült pitvarfibrilláció miatti ablatióban megszakítás nélküli warfarin-kezelés mellett. Minden betegnél végeztek transoesophagealis echocardiographia (TEE) vizsgálatot a katéteres ablatio előtt. Az elsődleges kimenet (megállapított major vérzés az ISTH kritériumok szerint) 5 betegnél (1,6%) jelentkezett a dabigatrán-etexilát csoportban, és 22 betegnél (6,9%) a warfarin csoportban (kockázatkülönbség: -5,3%; 95%-os CI: -8,4, -2,2; p = 0,0009). Nem jelentkezett stroke/szisztémás embolizáció/TIA (összetett végpont) esemény a dabigatrán-etexilát karban, és egy esemény (TIA) jelentkezett a warfarin karban az ablatiótól kezdve a postablatiós 8. hétig. Ez a feltáró vizsgálat megmutatta, hogy a dabigatrán-etexilát ablatiós elrendezésben szignifikáns csökkenést eredményezett a major vérzések arányában az INR alapján beállított warfarinhoz képest.

Betegek, akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (PCI) végeztek

Egy prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú (PROBE) vizsgálatot (IIIb. fázis) 2725 olyan beteg bevonásával végeztek, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiken stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót (RE-DUAL PCI) alkalmaztak. A vizsgálat célja a kettős terápia és a hármas terápia összehasonlító értékelése volt: kettős terápia dabigatrán-etexilát (napi kétszeri 110 vagy 150 mg) klopido-grellel vagy ticagrelorral (P2Y₁₂ antagonistá) és a hármas terápia warfarinnal (2,0–3,0-s INR-értékhez igazított dózissal) és klopido-grellel vagy ticagrelorral és ASA-val

összehasonlítva. A betegeket az alábbi csoportok egyikébe randomizálták: kettős terápia napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát, kettős terápia napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát és hármass terápia warfarinnal. Az Amerikai Egyesült Államokon kívüli idős betegeket (Japán esetén 70 év felett, más országok esetén 80 év felett) randomizált módon osztották be vagy a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportba vagy a warfarinos hármass terápiás csoportba. Az elsődleges végpont egy kombinált végpont volt: az ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) definíciója szerinti jelentős vérzések vagy klinikailag releváns, nem jelentős vérzéses események.

Az elsődleges végpont incidenciája 15,4% volt (151 beteg) a napi kétszeri 110 mg-os dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 26,9% (264 beteg) a warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; non-inferior $p < 0,0001$ és superior $p < 0,0001$) és 20,2% (154 beteg) a napi 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 25,7% (196 beteg) a megfelelő warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; non-inferior $p < 0,0001$ és superior $p = 0,002$). A leíró elemzés részeként, a TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Thrombolysis Myocardialis Infarctus esetén) szerinti főbb vérzéses események száma alacsonyabb volt mindkét dabigatrán-etexiláttal kezelt kettős terápiás csoportban mint a warfarinos hármass terápiás csoportban: 14 esemény (1,4%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 37 esemény (3,8%) a warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) és 16 esemény (2,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 30 esemény (3,9%) a megfelelő warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). Mindkét dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban alacsonyabb volt az intracraniális vérzések mint a megfelelő warfarinos hármass terápiás csoportokban: 3 esemény (0,3%) a napi kétszeri 110 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban ezzel szemben 10 esemény (1,0%) a warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) és 1 esemény (0,1%) a napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, ezzel szemben 8 esemény (1,0%) a megfelelő warfarinos hármass terápiás csoportban (HR 0,12; 95% CI 0,02 0,98; $p = 0,047$). Az összetett végpontként megjelölt elhalálozás, thromboembóliás események (myocardialis infarctus, stroke vagy szisztémás embolizáció) vagy nem tervezett revaskularizáció a két dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban együtt nem rosszabb (non-inferior) a warfarinos hármass terápiás csoportnál (13,7% és 13,4% egyenként, HR 1,04; 95% CI 0,84, 1,29; non-interferior $p = 0,0047$). Nincs statisztikai különbség a hatásossági végpontok komponensei között sem a dabigatrán-etexilát kettős terápiás csoportban, sem a warfarinos hármass terápiás csoportban.

A vizsgálat megmutatta, hogy a kettős terápia, melyben dabigatrán-etexilátot és a P2Y₁₂ antagonistát alkalmaztak, jelentősen csökkenti a vérzések kockázatát (superior) a warfarinos hármass terápiás csoporttal szemben, és a thromboembóliás események komponensei esetén nem rosszabb (non-inferior) olyan betegeket esetén, akiknek nem valvularis pitvarfibrillációjuk volt és akiknél stent alkalmazásával perkután koronáriaintervenciót végeztek.

MVT és PE kezelése felnőtt betegeknél (MVT/PE kezelés)

A hatásosságot két multicentrikus, randomizált, kettős vak, parallel csoportos ismételt vizsgálatban, a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban elemezték. Ezek a vizsgálatok a dabigatrán-etexilátot (150 mg naponta kétszer) a warfarinnal hasonlították össze (cél INR 2,0-3,0) akut MVT-ben és/vagy PE-ben szenvedő betegeknél. Ezeknek a vizsgálatoknak az volt az elsődleges célja, hogy igazolják, hogy a dabigatrán-etexilát nem rosszabb (non-inferior) a warfarinnál az elsődleges összetett végpont előfordulásának csökkentésében; ami a tünetekkel járó MVT és/vagy PE ismételt jelentkezése és az ebből eredő halálozás volt a 6 hónapos kezelési periódusban.

A RE-COVER és RE-COVER II vizsgálatokban összesen 5153 beteget randomizáltak és 5107 beteget kezeltek.

A fix dózisú dabigatrán kezelés időtartama 174 nap volt, az alvadási státuszt nem monitorozták. A warfarint kapó betegeknél a terápiás tartományban (INR 2,0-3,0) töltött medián időtartam 60,6% volt.

Ezek a vizsgálatok kimutatták, hogy a kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb

(non-inferior) a warfarin kezelésnél (a non-inferioritásra vonatkozó határ a RE-COVER és RE-COVER II esetén: 2,75 a relatív hazard és 3,6 a kockázat különbsége esetén).

22. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE eredője) a kezelés utáni időszak végéig a RE-COVER és RE-COVER II vizsgálat összesítésében

	Dabigatrán-etexilát 150 mg napi kétszer	Warfarin
Kezelt betegek	2553	2554
Visszatérő szimptómás VTE és VTE-vel összefüggő halál	68 (2,7%)	62 (2,4%)
Relatív hazard a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)	1,09 (0,77, 1,54)	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptómás VTE és összhalálozás	109 (4,3%)	104 (4,1%)
95%-os konfidencia intervallum	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Szimptómás MVT	45 (1,8%)	39 (1,5%)
95%-os konfidencia intervallum	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Szimptómás PE	27 (1,1%)	26 (1,0%)
95%-os konfidencia intervallum	0,70, 1,54	0,67, 1,49
VTE-vel összefüggő halál	4 (0,2%)	3 (0,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Összhalálozás	51 (2,0%)	52 (2,0%)
95%-os konfidencia intervallum	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Az MVT és PE kiújulásának megelőzése felnőtt betegeknél (MVT/PE prevenció)

Két randomizált, parallel csoportos, kettős vak vizsgálatot végeztek a korábban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeknél. A RE-MEDY warfarinkontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiket már 3-12 hónapja kezeltek, és további antikoaguláns kezelésre volt szükségük, a RE-SONATE placebokontrollos vizsgálatba pedig olyan betegeket vontak be, akik 6-18 hónapja már K-vitamin antagonistá kezelést kaptak.

A RE-MEDY vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsa a *per os* dabigatrán-etexilátnak (150 mg naponta kétszer) és a warfarinnak (INR célérték: 2,0-3,0) a hosszú távú kezelésben és a szimptómás MVT és/vagy PE kiújulásának megelőzésében mutatott biztonságosságát és hatékonyságát. Összesen 2866 beteget randomizáltak és 2856 beteget kezeltek. A dabigatrán-etexilát kezelés időtartama 6 és 36 hónap között volt (átlagosan 534 nap). A warfarin csoportba randomizált betegeknél a terápiás tartományban (INR érték 2,0-3,0) töltött medián időtartam 64,9%-volt.

A RE-MEDY vizsgálat kimutatta, hogy a naponta kétszer adott 150 mg dabigatrán-etexilát kezelés nem volt rosszabb (non-inferior) a warfarinnál (a non-interferitásra vonatkozó határ: 2,85 a relatív hazard és 2,8 a kockázat különbsége esetén).

23. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-MEDY vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát naponta kétszer 150 mg	Warfarin
Kezelt betegek	1430	1426
Visszatérő szimptómás VTE és VTE-vel összefüggő halál	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Relatív hazard (hazard ratio) a warfarinhoz képest (95%-os konfidencia intervallum)	1,44 (0,78, 2,64)	
a non-inferioritás	2,85	
18 hónapnál valamilyen eseményt jelentő betegek	22	17
Kumulatív kockázat 18 hónapnál (%)	1,7	1,4
Kockázat különbség a warfarinhoz képest (%)	0,4	
95%-os konfidencia intervallum		
a non-inferioritás	2,8	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptómás VTE és összhálózás	42 (2,9%)	36 (2,5%)
95%-os konfidencia intervallum	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Szimptómás MVT	17 (1,2%)	13 (0,9%)
95%-os konfidencia intervallum	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Szimptómás PE	10 (0,7%)	5 (0,4%)
95%-os konfidencia intervallum	0,34, 1,28	0,11, 0,82
VTE-vel összefüggő halál	1 (0,1%)	1 (0,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Összhálózás	17 (1,2%)	19 (1,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,69, 1,90	0,80, 2,07

A RE-SONATE vizsgálat célja a dabigatrán-etexilát visszatérő szimptómás MVT és/PE prevenciójában mutatott superioritásának értékelése a placebohoz képest olyan betegeknél, akik már legalább 6-18 hónapja K-vitamin antagonistá kezelésben részesülnek. A tervezett kezelés kétszer 150 mg dabigatrán-etexilát volt 6 hónapon át, monitorozás szükségessége nélkül.

A RE-SONATE vizsgálat igazolta a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított, a visszatérő szimptómás MVT/PE prevenciójában mutatott superioritását, beleértve az ismeretlen okú haláleseteket is, a kezelési időszak alatt a kockázat 5,6%-ról 0,4%-ra csökkent (a relatív hazardon alapuló relatív kockázatsökkenés 92% ($p < 0,0001$)). A primer végpontok szekunder és szenzitivitási elemzése és minden szekunder végpont a dabigatrán-etexilát placebohoz viszonyított superioritását igazolta.

A vizsgálat magában foglalt egy 12 hónapos megfigyeléses utánkövetést a kezelés befejezését követően. A gyógyszerelés leállítását követően a hatás a megfigyelési időszak végéig fennmaradt, ami arra utal, hogy a kezdeti dabigatrán-etexilát kezelés hatása tartós volt. Rebound hatást nem figyeltek meg. A követés végére a VTE események a dabigatrán-etexiláttal kezelt betegek 6,9%-ánál, míg a placebót kapók 10,7%-ánál voltak észlelhetők (relatív hazard 0,61 (95% CI 0,42, 0,88), ($p = 0,0082$)).

24. táblázat: A primer és szekunder hatásossági végpontok (a VTE az MVT és/vagy PE együtt) a kezelés utáni időszak végéig a RE-SONATE vizsgálatban

	Dabigatrán-etexilát 150 mg naponta kétszer	Placebo
Kezelt betegek	681	662
Visszatérő szimptómás VTE és azzal összefüggő halál	3 (0,4%)	37 (5,6%)
Relatív hazard placebo (95%-os konfidencia intervallum)	0,08 (0,02, 0,25)	
A superioritásra vonatkozó p-érték	< 0,0001	
Szekunder hatásossági végpontok		
Visszatérő szimptómás VTE és összhalálozás	3 (0,4%)	37 (5,6%)
95%-os konfidencia intervallum	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Szimptómás MVT	2 (0,3%)	23 (3,5%)
95%-os konfidencia intervallum	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Szimptómás PE	1 (0,1%)	14 (2,1%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,82	1,16, 3,52
VTE-vel összefüggő halál	0 (0)	0 (0)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ismeretlen okú halál	0 (0)	2 (0,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Összhalálozás	0 (0)	2 (0,3%)
95%-os konfidencia intervallum	0,00, 0,54	0,04, 1,09

A thromboembolia megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatok műbillentyű beültetett betegeknél

Egy II. fázisú vizsgálat a dabigatrán-etexilátot és a warfarint vizsgálta összesen 252, a közelmúltban (pl. az aktuális kórházi kezelés során) mechanikus műbillentyű beültetésen átesett, valamint mechanikus műbillentyű beültetésen több mint három hónappal korábban átesett betegeknél. Több thromboemboliás eseményt (főként stroke-ot és szimptomatikus/aszimptomatikus műbillentyű-thrombosit) és több vérzéses eseményt figyeltek meg a dabigatrán-etexilátnál, mint a warfarinnál. A korai posztoperatív szakban lévő betegeknél a jelentős vérzéses események döntően véres pericardialis folyadékgyülem formájában jelentkeztek, különösen azoknál a betegeknél, akik a billentyű-beültetés után korán (a 3. napon) megkezdték a dabigatrán-etexilát szedését (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, egy vagy több rizikótényezővel rendelkező felnőtt betegeknél

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Pradaxa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciója nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél javallat esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az

aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegnél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt. Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél születéstől 18. életév betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba. Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban. A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná. A Pradaxa per os alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A Pradaxa egészséges önkénteseknek történő orális adása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a C_{max} 0,5-2 órán belül kialakul a bevétele követően.

Felszívódás

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúskoncentrációk nélkül. A plazma csúskoncentrációk – függetlenül az orális gyógyszerformulától – a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, GI paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúskoncentráció kialakulásához szükséges időt.

A C_{max} és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

A referencia kapszulaformához viszonyítva az orális biohasznosulás egyszeri dózis után 75%-kal, dinamikus egyensúlyi állapotban 37%-kal nőhet, ha a pelleteket a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) kapszulahéj nélkül veszik be. Ezért a klinikai alkalmazás során a HPMC kapszulák épségét mindig meg kell őrizni annak érdekében, hogy elkerüljék a dabigatrán-etexilát biohasznosulásának nem tervezett fokozódását (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A dabigatrán emberi plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték meg. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

Biotranszformáció

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiaknál. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 25. táblázat mutatja.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A I. fázisú vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis

résznél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a veseelégtelenségben nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

A 25. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél.

glomerulus filtrációs ráta (CrCl ₂) [ml/perc]	gÁtlag (gCV%; tartomány) felezési idő [óra]
> 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)

Ezen kívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcserték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő, súlyosan károsodott veseműködésű (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer.

Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett, amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúskoncentrációt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló felnőtt betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

A kreatinin-clearance középértéke a RE-LY vizsgálatban 68,4 ml/perc volt. A RE-LY betegeknek csaknem felének (45,8%) volt a kreatinin-clearance-e > 50 – < 80 ml/perc. A közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CrCl 30 - 50 ml/perc között) a dabigatrán plazmakoncentrációja az adagolás előtt 2,29-szer, adagolás után pedig 1,81-szer volt magasabb a normális veseműködésű betegekkel összehasonlítva (CrCl ≥ 80 ml/perc).

A RE-COVER vizsgálatban a kreatinin-clearance középértéke 100,3 ml/perc volt. A betegek 21,7%-ának volt enyhe (CrCl > 50 - < 80 ml/perc), és 4,5%-ának közepesen súlyos (CrCl 30-50 ml/perc közötti) vesekárosodása. Az enyhe vesekárosodásban 1,7-szer, a közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél pedig 3,4-szer magasabbak voltak a dabigatrán dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációi, mint azoknál a betegeknél, akiknél 80 ml/percnél magasabb volt a kreatinin-clearance. Hasonló értékeket kaptak a RE-COVER II vizsgálatban is.

A RE-MEDY és RE-SONATE vizsgálatokban az átlagos kreatinin-clearance érték 99,0 ml/perc, illetve 99,7 ml/perc volt. A kreatinin-clearance a betegek 22,9%-ánál illetve 22,5%-ánál volt 50-80 ml/perc között, és 4,1%-ánál illetve 4,8%-ánál volt 30-50 ml/perc között a RE-MEDY és a RE-SONATE vizsgálatoknál.

Idősek

Az időseknél végzett I. fázisú, specifikus farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az AUC 40-60%-kal, és a C_{max} több mint 25%-kal növekedett a fiatal személyekhez képest. Az életkor hatását a dabigatrán-expozícióra a RE-LY vizsgálatban erősítették meg, körülbelül 31%-kal magasabb mélyponti koncentrációkat találtak a 75 éves vagy annál idősebb vizsgálati személyeknél, és körülbelül 22%-kal alacsonyabb mélyponti koncentrációkat mértek 65 év alatti vizsgálati személyeknél a 65 és 75 év közötti személyeknél mérthez képest (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Testtömeg

A dabigatrán mélyponti koncentrációi körülbelül 20%-kal alacsonyabbak voltak a 100 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt betegeknél, mint az 50-100 kg közöttiekénél. A vizsgálati személyek többsége (80,8%) az ≥ 50 kg és < 100 kg kategóriába esett, és egyértelmű különbséget nem mutattak ki (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az 50 kg-nál kisebb testtömegű felnőtt betegekre vonatkozó klinikai adatok korlátozottak.

Nem

Pitvarfibrilláló betegeknél a nőkben átlagosan 30%-kal voltak magasabban a mélyponti és poszt-dózis koncentrációk. A dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.2 pont).

Etnikai származás:

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Gyermekek és serdülők

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a $0 - < 2$ éveseknél 53,9 ng/ml, a $2 - < 12$ éveseknél 63,0 ng/ml és a $12 - < 18$ éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknél észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és posztnatalis vizsgálatban fokozott magzati mortalitást észleltek toxikus anyai dózisok esetén (ez a dózis megfelel a betegeknél megfigyelt dózisoknál 4-szer nagyobb plazma expozíciónak).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok

adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum 200 mg/kg-os dózsig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Borkősav
Arabmézga
Hipromellóz
Dimetikon 350
Talkum
Hidroxiopropilcellulóz

Kapszulahéj

Karragén
Kálium-klorid
Titán-dioxid
Indigókármin
Hipromellóz

Fekete nyomtató tinta

Sellak
Fekete vas-oxid
Kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Buboréksomagolás és tartály

3 év

A tartály felbontását követően a készítményt 4 hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buboréksomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolás. A dobozok 10, 30 vagy 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

Gyűjtőcsomagolás, ami 3 doboz 60 × 1 (180) darab kemény kapszulát tartalmazó doboz. A gyűjtőcsomagolásban található egyedi dobozok 6 darab, egyenként 10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolást tartalmaznak.

Gyűjtőcsomagolás, ami 2 doboz 50 × 1 (100) darab kemény kapszulát tartalmazó doboz. A gyűjtőcsomagolásban található egyedi dobozok 5 darab, egyenként 10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolást tartalmaznak.

10 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált fehér alumínium buboréksomagolás. A dobozok 60 kemény kapszulát tartalmaznak.

60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén tartály csavaros kupakkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Pradaxa kemény kapszula buboréksomagolásból történő kivétele során a következő utasításokat kell betartani:

- Egy önálló buboréksomagolás részt le kell tépni a perforált vonal mentén a buboréksomagolásról.
- A védőfóliát fel kell tépni, és ezután a kapszula kivehető.
- A kemény kapszulát nem szabad átnyomni a fólián.
- A buboréksomagolást csak akkor tépje fel, amikor a kemény kapszulát be kell vennie.

A kemény kapszula tartályból történő kivétele során a következő utasításokat kell figyelembe venni:

- A kupak lenyomást követően fordítással nyitható.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal vissza kell tenni a tartályra, és azt szorosan le kell zárni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. március 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
30 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
40 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
50 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
110 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
150 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Bevont granulátum.

Sárgás színű bevont granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vénás thromboemboliás események (VTE) kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermeknél és serdülőknél, attól kezdve, hogy a gyermek képes pépes ételt lenyelni, a 18. életév betöltéséig.

Az életkornak megfelelő adagolási formákért lásd a 4.2 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Pradaxa bevont granulátum 12 év alatti gyermekeknél alkalmazható, amint a gyermek képes a pépes ételek lenyelésére. A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknél adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat.

Gyógyszerformák közti váltás esetén szükséges lehet a felírt dózis módosítása. A felírt dózist az adott gyógyszerforma adagolási táblázata alapján, a gyermek testtömegének és életkorának megfelelően kell megállapítani.

VTE kezelésekor gyermekeknél és serdülőknél a kezelést legalább 5 napos parenterális antikoaguláns kezelést követően kell megkezdeni. A VTE kiújulásának megelőzése érdekében végzett kezelést a korábbi kezelés folytatásaként kell alkalmazni.

A dabigatrán-etexilát bevont granulátumot naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A dabigatrán-etexilát bevont granulátum javasolt dózisa a beteg testtömegétől és életkorától függ, amint azt az 1. és 2. táblázat mutatja. A dózist a kezelés előrehaladtával testtömeg és életkor szerint módosítani kell.

Az adagolási táblázatokban nem szereplő testtömeg- és életkor-kombinációk esetén nem adható adagolási javaslat.

1. táblázat. A táblázatban a dabigatrán-etexilát egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve, milligramm (mg) értékben meghatározva, 12 hónapos kor alatti betegeknek. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és hónapban kifejezett életkorától függ.

Testtömeg /életkor kombináció		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (HÓNAP)		
2,5 – < 3	4 – < 5	20	40
3 – < 4	3 – < 6	20	40
4 – < 5	1 – < 3	20	40
	3 – < 8	30	60
	8 – < 10	40	80
5 – < 7	0 – < 1	20	40
	1 – < 5	30	60
	5 – < 8	40	80
	8 – < 12	50	100
7 – < 9	3 – < 4	40	80
	4 – < 9	50	100
	9 – < 12	60	120
9 – < 11	5 – < 6	50	100
	6 – < 11	60	120
	11 – < 12	70	140
11 – < 13	8 – < 10	70	140
	10 – < 12	80	160
13 – < 16	10 – < 11	80	160
	11 – < 12	100	200

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

20 mg: egy 20 mg-os tasak	60 mg: két 30 mg-os tasak
30 mg: egy 30 mg-os tasak	70 mg: egy 30 mg-os és egy 40 mg-os tasak
40 mg: egy 40 mg-os tasak	80 mg: két 40 mg-os tasak
50 mg: egy 50 mg-os tasak	100 mg: két 50 mg-os tasak

2. táblázat. A táblázatban a dabigatrán-etexilát egyszeri és teljes napi adagja van feltüntetve 1 éves kortól a 12. életév betöltéséig, milligramm (mg) értékben meghatározva. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és évben kifejezett életkorától függ.

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (ÉV)		
5 – < 7	1 – < 2	50	100
7 – < 9	1 – < 2	60	120
	2 – < 4	70	140
9 – < 11	1 – < 1,5	70	140
	1,5 – < 7	80	160
11 – < 13	1 – < 1,5	80	160
	1,5 – < 2,5	100	200
	2,5 – < 9	110	220
13 – < 16	1 – < 1,5	100	200
	1,5 – < 2	110	220
	2 – < 12	140	280
16 – < 21	1 – < 2	110	220
	2 – < 12	140	280
21 – < 26	1,5 – < 2	140	280
	2 – < 12	180	360
26 – < 31	2,5 – < 12	180	360
31 – < 41	2,5 – < 12	220	440
41 – < 51	4 – < 12	260	520
51 – < 61	5 – < 12	300	600
61 – < 71	6 – < 12	300	600
71 – < 81	7 – < 12	300	600
> 81	10 – < 12	300	600

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

50 mg: egy 50 mg-os tasak	140 mg: egy 30 mg-os és egy 110 mg-os tasak
60 mg: két 30 mg-os tasak	180 mg: egy 30 mg-os és egy 150 mg-os tasak
70 mg: egy 30 mg-os és egy 40 mg-os tasak	220 mg: két 110 mg-os tasak
80 mg: két 40 mg-os tasak	
100 mg: két 50 mg-os tasak	260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os tasak
110 mg: egy 110 mg-os tasak	300 mg: két 150 mg-os tasak

A vesefunkció ellenőrzése a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során

A kezelés megkezdése előtt a becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a Schwartz-formula segítségével kell meghatározni. (a kreatinin vizsgálatára szolgáló módszert a helyi laboratóriumban kell ellenőrizni).

A dabigatrán-etexilát kezelés az eGFR < 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező gyermekeknél és serdülőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Az eGFR ≥ 50 ml/perc/1,73 m² értékkel rendelkező betegeket az 1. vagy 2. táblázat szerinti adaggal kell kezelni.

A kezelés alatt bizonyos klinikai helyzetekben ellenőrizni kell a vesefunkciót, amikor a vesefunkció romlását lehet sejteni (pl. hypovolemia, dehidráció, valamint bizonyos együttesen alkalmazott gyógyszerek stb.).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartamát az előny/kockázat arány mérlegelése után egyedileg kell meghatározni.

Kihagyott dózis

A dabigatrán-etexilát kimaradt adagja még bevehető legkésőbb 6 órával a következő esedékes adag előtt. A következő esedékes adag előtt 6 órán belül az elfelejtett dózist ki kell hagyni.

Soha nem szabad kétszeres adagot bevenni az elfelejtett egyszeri adag pótlására. Ha egy adag bevétel csak részben történik meg, nem szabad megkísérelni beadni egy második adagot ugyanabban az időpontban, és a következő adagot a tervezett időpontban kell beadni, körülbelül 12 órával később.

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

A dabigatrán-etexilát kezelés csak orvosi javaslatra állítható le. A gondozókat tájékoztatni kell, hogy ha a kezelt gyermeknél gastrointestinalis tünetek, pl. dyspepsia jelenik meg, értesítsék a kezelőorvost (lásd 4.8 pont).

Átállítás

Dabigatrán-etexilát kezelésről parenterális antikoaguláns-kezelésre:

A dabigatrán-etexilátról parenterális antikoaguláns-kezelésre történő átállításkor javasolt 12 órát várni az utolsó adag dabigatrán-etexilát után (lásd 4.5 pont).

Parenterális antikoagulánsokról dabigatrán-etexilatra:

Az antikoaguláns kezelés következő adagjának esedékessége előtt 0-2 órával a parenterális antikoaguláns-kezelést le kell állítani, és a dabigatrán-etexilát kezelést meg kell kezdeni, illetve a folyamatos kezelés (pl. intravénás nem frakcionált heparin (UFH)) esetén az antikoaguláns terápia leállításakor kell megkezdeni a dabigatrán-etexilát alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Dabigatrán-etexilátról K-vitamin antagonistákra (KVA):

A betegnek a KVA adagolását 3 nappal a dabigatrán-etexilát adagolásának abbahagyása előtt kell elkezdeni.

Mivel a dabigatrán-etexilát befolyásolhatja a nemzetközi normalizált arányt (INR-t), az INR csak akkor mutatja megfelelően a KVA hatását, ha a dabigatrán-etexilátot már legalább 2 napja leállították. Addig az INR értékeket körültekintően kell értelmezni.

KVA-ról dabigatrán-etexilatra:

A KVA-t le kell állítani. A dabigatrán-etexilát adása akkor kezdhető el, ha az $INR < 2,0$.

Az alkalmazás módja

A gyógyszer szájon át történő alkalmazásra való.

A bevont granulátumot bevétel előtt étellel össze kell keverni, és csak almalével vagy az alkalmazásra vonatkozó utasítások között említett pépes ételekkel adható be. Étellel vagy almalével való összekeverés után a gyógyszert 30 percen belül be kell adni. A bevont granulátum nem keverhető tejjel és tejtermékekkel.

A gyógyszer nem adható be tápláló tubuson át.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című részében olvashatók.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni

- túlérzékenység
- eGFR < 50 ml/perc/1,73 m² gyermekeknél és serdülőknél
- Aktív, klinikailag jelentős vérzés
- A vérzés megnövekedett kockázatával járónak ítélt sérülések vagy egyéb állapotok. Ezek közé tartozhat a fennálló vagy közelmúltbeli gastrointestinalis fekélybetegség, nagy vérzésveszéllyel járó rosszindulatú daganat, közelmúltbeli agy- vagy gerincvelő-sérülés, közelmúltbeli agy-, gerinc- vagy szemműtét, közelmúltbeli intracranialis vérzés, ismert vagy feltételezett nyelőcső varixok, arteriovenosus malformációk, ér-aneurysmák vagy jelentős intraspinalis vagy intracerebrális ér-rendellenességek
- Más antikoagulánssal, pl. nem fracionált heparinnal (UFH), alacsony molekulatömegű heparinokkal (enoxaparin, dalteparin, stb.), heparin-származékokkal (fondaparinux, stb.), orális antikoagulánsokkal (warfarin, rivaroxabán, apixabán, stb.) történő egyidejű kezelés, kivéve bizonyos speciális eseteket. Ezek lehetnek az antikoaguláns terápia átállítás időszakai (lásd 4.2 pont), vagy amikor az UFH-t a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához szükséges dózisban adják (lásd 4.5 pont).
- Májkárosodás vagy májbetegség, aminek hatása lehet a túlélésre
- Egyidejű kezelés a következő erős P-gp inhibitorokkal: szisztémás ketokonazzal, ciklosporinnal, itraconazzal, dronedaronnal vagy fix dózisé kombinációban alkalmazott glekaprevirral/pibrentasvirral (lásd 4.5 pont)
- Antikoaguláns kezelést igénylő műbillentyű beültetés (lásd 5.1 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vérzésveszély

A dabigatrán-etexilátot óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek fokozott vérzésveszéllyel járnak, vagy azokban az esetekben, amikor az egyidejű gyógyszerelés a thrombocytaaggregáció gátlásával befolyásolja a haemostasist. A vérzés a kezelés során bárhol jelentkezhet. A haemoglobinszint és/vagy a haematocritérték tisztázatlan csökkenése vagy vérnyomásesés esetén vérzésforrást kell keresni.

A felnőtt betegeknek az életveszélyes vagy nem kontrollálható vérzések esetén (amikor a dabigatrán antikoaguláns hatásának gyors felfüggesztésére van szükség) rendelkezésre álló specifikus antagonistá szer (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél nem határozták meg. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására. Felnőtt betegeknek további választható lehetőségek a friss teljes vér vagy a friss fagyasztott plazma, az alvadási faktor koncentrátum (aktivált vagy nem aktivált), a rekombináns VIIa faktor vagy a thrombocyta-koncentrátum (lásd még 4.9 pont).

Egyes thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek, például a klopidozrel és az acetilszalicilsav (ASA), vagy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), valamint az oesophagitis, a gastritis vagy gastrooesophagealis reflux fennállása fokozza a gastrointestinalis vérzés kockázatát.

Kockázati tényezők

A 3. táblázat összefoglalja a vérzésveszélyt fokozó tényezőket.

3. táblázat. A vérzésveszélyt fokozó kockázati tényezők

	Kockázati tényező
A dabigatrán plazmaszintjét emelő tényezők	<u>Major:</u> • Erős P-gp inhibitorok (lásd 4.3 és 4.5 pont) • Egyidejű gyógyszerelés gyenge és közepesen erős P-gp inhibitorokkal (pl. amiodaron, verapamil, kinidin és tikagrelor, lásd 4.5 pont)
Farmakodinámiás interakciók (lásd 4.5 pont)	• ASA és egyéb thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek, pl. a klopidoogrel • NSAID-ok • SSRI-k vagy SNRI-k • Egyéb, a haemostasist rontó gyógyszerek
Speciális vérzésveszéllyel járó betegségek / beavatkozások	• Veszélyeztetett vagy szerzett véralvadási zavarok • Thrombocytopenia vagy funkcionális thrombocyta károsodás • Közelmúltban végzett biopszia vagy jelentős trauma • Bakteriális endocarditis • Oesophagitis, gastritis vagy gastrooesophagealis reflux

A dabigatrán-etexilát és P-gp inhibitorok együttes alkalmazását nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, azonban fokozódhat a vérzés kockázata (lásd 4.5 pont).

Óvintézkedések és a vérzésveszély kezelése

A vérzéses szövődmények kezelését lásd még a 4.9 pontban.

Előny/kockázat arány mérlegelése

Olyan károsodások, állapotok, eljárások és/vagy gyógyszeres kezelés (pl. NSAID-ok, thrombocytaaggregáció-gátlók, SSRI-k és SNRI-k, lásd 4.5 pont) esetén, amelyek jelentős mértékben fokozzák a major vérzés veszélyét, az előny-kockázat arány gondos elemzésére van szükség. A dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha az előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

A kockázati tényezőkkel rendelkező gyermek és serdülőkorú betegekről – beleértve az aktív meningitisben, encephalitisben és intracranialis abscessusban szenvedő betegeket (lásd 5.1 pont) – korlátozott klinikai adatok érhetők el. Ezeknek a betegeknél a dabigatrán-etexilát csak akkor adható, ha a várt előny felülmúlja a vérzési kockázatokat.

Szoros klinikai megfigyelés

A vérzés vagy anaemia jeleinek szoros megfigyelése javasolt a teljes kezelési időszakban, különösen a kockázati tényezők együttes fennállása esetén (lásd a fenti 3. táblázat). Fokozott figyelem szükséges a dabigatrán-etexilát, illetve a verapamil, az amiodaron, a kinidin vagy a klaritromicin (P-gp inhibitorok) egyidejű alkalmazásakor, különösen vérzés esetén, elsősorban vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.5 pont).

A vérzés jeleinek szoros megfigyelése javasolt az NSAID-okkal egyidejűleg kezelt betegek esetében (lásd 4.5 pont).

A dabigatrán-etexilát kezelés leállítása

Akut veseelégtelenség fellépése esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani.

Súlyos vérzés fellépése esetén a kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A dabigatrán specifikus antagonistá szerének (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

Laboratóriumi koagulációs paraméterek

Noha a gyógyszer általánosságban nem teszi szükségessé a rutinszerű antikoaguláns monitorozást, a további kockázati tényezők jelenléte esetén a dabigatránnal összefüggő alvadásgátlás mérése segíthet meghatározni a túlzott dabigatrán-expozíciót.

Hasznos információval szolgálhat a hígított thrombin idő dTT (hTI), az ekarin alvadási idő (ECT) és az aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT), de az eredményeket körültekintéssel kell értékelni a vizsgálatok közötti variabilitás miatt (lásd 5.1 pont).

A nemzetközi normalizált arány (INR) mérése a dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél nem megbízható, és fals pozitív INR emelkedésről számoltak be. Ezért INR vizsgálatot nem szabad végezni.

A véralvadási vizsgálatok azon, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó mélyponti küszöbértékei, amelyek fokozott vérzésveszélyt jelenthetnek, nem ismertek.

Fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása az akut ischaemiás stroke kezelésére

A fibrinolitikus hatású gyógyszerek alkalmazása mérlegelhető az akut ischaemiás stroke kezelésére, ha a beteg dTT-, ECT- (Ecarin Clotting Time, ecarin alvadási idő) vagy PTT-értéke nem haladja meg a helyi referencia tartomány szerinti normál érték felső határát (upper limit of normal, ULN).

Műtét és beavatkozások

Dabigatrán-etexilátot kapó betegeknél műtét vagy invazív beavatkozás esetén fokozott a vérzésveszély. Ezért a műtéti beavatkozás a dabigatrán-etexilát ideiglenes leállítását teheti szükségessé.

Óvatosság szükséges, és az alvadásgátló hatás ellenőrzése elengedhetetlen, ha a kezelést intervenció miatt ideiglenesen leállítják. A dabigatrán clearance-e veseelégtelenségben szenvedő betegeknél megnyúlhat (lásd 5.2 pont). Ezt minden beavatkozás előtt figyelembe kell venni. Ilyen esetben véralvadási vizsgálat (lásd 4.4 és 5.1 pont) segíthet eldönteni, hogy a haemostasis még károsodott-e.

Akut műtét vagy sürgős beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani.

A dabigatrán specifikus antagonistáknak (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A haemodialízis képes a dabigatrán eltávolítására.

Szubakut műtét/beavatkozások

A dabigatrán-etexilát adását átmenetileg le kell állítani. A műtétet/beavatkozást lehetőség szerint az utolsó dózis után legalább 12 óráig halasztani kell. Ha a műtét nem halasztható, fokozott vérzésveszélyre lehet számítani. A vérzésveszélyt és a beavatkozás sürgősségét mérlegelni kell egymással szemben.

Elektív műtét

Ha lehetséges, a dabigatrán-etexilátot az invazív vagy műtéti beavatkozás előtt legalább 24 órával le kell állítani. Nagyobb vérzésveszély vagy nagy műtét esetén, amikor teljes haemostasissra lehet szükség, mérlegelni lehet a dabigatrán-etexilát 2-4 nappal a műtét előtt történő leállítását.

Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításhoz vonatkozó szabályokat gyermekeknél a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat. Az invazív vagy sebészi beavatkozások előtti leállításra vonatkozó szabályok gyermeknél és serdülőknél

Vesefunkció (eGFR ml/perc/1,73 m ² értékben)	Dabigatrán leállítása elektív műtét előtt
> 80	24 órával előtte
50 – 80	2 nappal előtte
< 50	Nem vizsgálták ezeket a betegeket (lásd 4.3 pont).

Spinalis anaesthesia /epiduralis anaesthesia /lumbalpunctio

Az olyan beavatkozások esetén, mint a spinalis anaesthesia, a haemostasis rendszer teljes működésére szükség lehet.

A spinalis vagy epiduralis haematoma veszélye fokozott lehet traumás vagy ismételt punctio, valamint epiduralis kanülök tartós alkalmazása esetén. A kanül eltávolítása után legalább 2 órának kell eltelnie a dabigatrán-etexilát első dózisának a beadásáig. Ezeknél a betegeknél gyakran kell ellenőrizni a spinalis vagy epiduralis haematoma neurológiai jeleit és tüneteit.

Posztoperatív időszak

Invazív eljárást vagy sebészi beavatkozást követően a dabigatrán-etexilát kezelést olyan hamar kell folytatni/újrakezdeni, amennyire a klinikai helyzet megengedi, illetve amikor az adekvát haemostasis kialakult.

Óvatosan kell kezelni a vérzésveszélynek vagy túlzott expozíciónak kitett (lásd még 3. táblázat) betegeket (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Nagy műtéti mortalitási kockázatú és thromboemboliás eseményre hajlamosító intrinsic rizikófaktorral rendelkező betegek

Ezen betegekre vonatkozóan a dabigatrán-etexilát hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatok korlátozottak, ezért csak óvatosan kezelhetők.

Májkárosodás

A fő vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a májenzimértékei a normál érték felső határának (ULN) kétszeresét meghaladták. Ebben a beteg alcsoportban nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalat, ezért a dabigatrán-etexilát alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt. Kontraindikációt jelent bármilyen májkárosodás vagy májbetegség, aminek várhatóan hatása lehet a túlélésre (lásd 4.3 pont).

Interakció a P-gp induktorokkal

A P-gp induktorok egyidejű adása várhatóan csökkenti a dabigatrán plazmakoncentrációit, ezért együttadásukat kerülni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek

A direkt hatású orális antikoagulánsok (DOAC), köztük a dabigatrán-etexilát, nem javasoltak olyan, korábban thrombosison átesett betegeknél, akiknél antifoszfolipid szindrómát diagnosztizáltak. Különösen azon betegeknél, akik mindhárom antifoszfolipid vizsgálatra pozitívnak bizonyultak (lupusz antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és anti-béta-2-glikoprotein-I antitestek) a DOAC-terápia az ismételt thrombotikus események magasabb gyakoriságával társulhat összehasonlítva a K-vitamin antagonistá kezeléssel.

Aktív daganatos betegségben szenvedők

Aktív daganatos betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

Nagyon specifikus gyermekek és serdülők

Néhány nagyon specifikus gyermek és serdülő esetében – pl. vékonybélbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a felszívódást érintheti – meg kell fontolni egy parenterálisan alkalmazott antikoaguláns készítmény használatát.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Transzporter interakciók

A dabigatrán-etexilát az efflux transzporter P-gp szubsztrátja. A P-gp inhibitorok (lásd 5. táblázat) egyidejű adása várhatóan emelkedett dabigatrán plazmakoncentrációkat eredményez.

Hacsak a leírásban nem szerepel más, a dabigatrán és erős P-gp inhibitor együttdadása esetén szoros klinikai ellenőrzés (vérzés vagy anaemia jeleinek figyelése) szükséges. Lásd még 4.3, 4.4 és 5.1 pont.)

5. táblázat. Transzporter interakciók

<u>P-gp inhibitorok</u>	
<i>Az egyidejű használat ellenjavallt (lásd 4.3 pont)</i>	
Ketokonazol	A ketokonazol egyetlen 400 mg-os orális adagját követően 2,38-szorosára emelkedett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és 2,35-szorosára a C_{max} értéke, napi egyszer 400 mg ketokonazol ismételt szájon át történő alkalmazása esetén pedig a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ 2,53-szorosára a C_{max} pedig 2,49-szorosára nőtt.
Dronedaron	A dabigatrán-etexilát és a dronedaron együttes adása esetén 400 mg dronedaron ismételt, napi kétszeri adagolása mellett a dabigatrán $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értékei sorrendben kb. 2,4-szeresére, illetve 2,3-szeresére, 400 mg dronedaron egyszeri alkalmazása után pedig sorrendben kb. 2,1-szeresére, illetve 1,9-szeresére nőttek.
Itrakonazol és ciklosporin	<i>In vitro</i> vizsgálatok eredményei alapján a ketokonazolhoz hasonló hatások várhatók.
Glekaprevir / pibrentaszvir	Megállapították, hogy a dabigatrán-etexilát és a fix dózisú kombinációban alkalmazott, P-gp inhibitor glekaprevir/pibrentaszvir együttes adása esetén megnő a dabigatrán expozíciója és megnövekedhet a vérzés kockázata.
<i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>	
Takrolimusz	Megállapították, hogy a takrolimusz <i>in vitro</i> hasonló mértékű inhibitoros hatással van a P-gp-re, mint amit az itrakonazol és a ciklosporin esetén észleltek. A dabigatrán-etexilátot klinikailag nem vizsgálták takrolimusszal együtt. Ugyanakkor egy másik P-gp szubsztráttal (everolimusz) nyert kevés klinikai adat arra utal, hogy a takrolimusszal való P-gp gátlás gyengébb, mint amit az erős P-gp inhibitorok mellett észleltek.

Óvatosság szükséges az egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont)

Verapamil	Ha a dabigatrán-etexilátot (150 mg) szájon át adagolt verapamillal adták együtt, a dabigatrán $C_{\max}$- és AUC-értékei megnövekedtek, a változás nagysága azonban a beadás idejétől és a verapamil gyógyszerformájától függően eltérő volt (lásd 4.4 pont). A dabigatrán-expozíció legnagyobb mértékű növekedését akkor figyelték meg, amikor a verapamil azonnali hatóanyagleadású gyógyszerformájának első dózisát a dabigatrán-etexilát bevétele előtt 1 órával alkalmazták (a $C_{\max}$ kb. 2,8-szeresére, az AUC kb. 2,5-szeresére növekedett). A hatás progresszíven csökkent retard gyógyszerforma alkalmazásakor (a $C_{\max}$ kb. 1,9-szeresére, az AUC kb. 1,7-szeresére nőtt), illetve a verapamil ismételt adagolásakor (a $C_{\max}$ kb. 1,6-szeresére, az AUC kb. 1,5-szeresére nőtt). Nem alakult ki számottevő kölcsönhatás, ha a dabigatrán-etexilát alkalmazása után 2 órával később adagolták a verapamilt (a $C_{\max}$ kb. 1,1-szeresére, az AUC kb. 1,2-szeresére növekedett). Ezt azzal magyarázzák, hogy a dabigatrán felszívódása 2 óra alatt lezajlik.
Amiodaron	Ha a dabigatrán-etexilátot 600 mg-os egyszeri dózisban szájon át adagolt amiodaronnal adták együtt, az amiodaron és aktív metabolitja, a DEA felszívódásának mértéke és sebessége gyakorlatilag változatlan maradt. A dabigatrán AUC-je 1,6-szeresére, a $C_{\max}$ értéke pedig 1,5-szeresére nőtt. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az amiodaron hosszú felezési idejére való tekintettel a kölcsönhatás lehetősége még az amiodaron leállítását követően több héttel is fennállhat (lásd 4.4 pont).
Kinidin	A kinidint 200 mg-os dózisban 2 óránként adták 1000 mg-os összdózisig. A dabigatrán-etexilátot naponta kétszer adták 3 egymást követő napon, a harmadik napon kinidinnel vagy anélkül. A dabigatrán $AUC_{\tau,ss}$ értéke 1,53-szorosára, a $C_{\max,ss}$ értéke pedig 1,56-szorosára nőtt a kinidin egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont).
Klaritromicin	Amikor egészséges önkénteseknek klaritromicint (naponta kétszer 500 mg-os adagban) adtak együtt dabigatrán-etexiláttal, 1,19-szoros AUC- és 1,15-szoros $C_{\max}$-növekedést mértek.
Tikagrelor	A dabigatrán-etexilát 75 mg-os egyszeri adagját egyidejűleg alkalmazva tikagrelor 180 mg-os telítő dózisával, a dabigatrán AUC 1,73-szorosára, a $C_{\max}$ 1,95-szorosára nőtt. A tikagrelor napi kétszer 90 mg-os dózisu ismételt adagolását követően a dabigatrán-expozíció növekedéseként a $C_{\max}$ 1,56-szoros, az AUC 1,46-szoros lett. 180 mg telítő dózisu tikagrelor és 110 mg dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazása (dinamikus egyensúlyi állapotban) a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,49-szorosára, a $C_{\max,ss}$ értéket 1,65-szorosára emelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest. Ha a tikagrelor 180 mg-os telítő dózisát 2 órával a 110 mg dabigatrán-etexilát után adták (dinamikus egyensúlyi állapotban), a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értéke kisebb mértékben, 1,27-szorosára, a $C_{\max,ss}$ pedig 1,23-szorosára nőtt, az önmagában adott dabigatrán-etexiláttal összehasonlítva. Ez a lépcsőzetes terápia a javasolt adagolási mód a telítő dózisu tikagrelor terápia indításakor. Naponta kétszer 90 mg tikagrelor (fenntartó dózis) együttdadása 110 mg dabigatrán-etexiláttal az illesztett dabigatrán $AUC_{t,ss}$ értékét 1,26-szorosára, a $C_{\max,ss}$ értéket pedig 1,29-szorosára növelte az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz képest.
Pozakonazol	A pozakonazol szintén gátolja bizonyos mértékben a P-gp-t, de ezt

	klínikailag nem vizsgálták. Óvatosság szükséges, ha a dabigatrán-etexilátot pozakonazollal egyidejűleg alkalmazzák.
<u>P-gp induktorok</u>	
Az egyidejű alkalmazás kerülendő.	
pl. rifampicin, közösleges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin, vagy fenitoin	Egyidejű adásuk várhatóan a dabigatrán koncentrációk csökkenését eredményezi. A teszt-induktor rifampicin 7 napon át napi egyszeri 600 mg dózisban alkalmazott előzetes (pre-dose) adagolása a dabigatrán csúcskoncentrációját 65,5%-kal, a teljes expozícióját pedig 67%-kal csökkentette. A rifampicin-kezelés leállítását követő 7. napra az indukáló hatás csökkent és a dabigatrán-expozíció közel a referenciaszintet érte el. A biohasznosulás további növekedését a következő 7 napban nem figyelték meg.
<u>Proteázinhibitorok, pl. ritonavir</u>	
<i>Az egyidejű használat nem javasolt</i>	
pl. ritonavir és annak más proteázinhibitorokkal való kombinációi	Befolyásolják a P-gp-t (gátolják vagy indukálják). Ezeket nem vizsgálták és ezért egyidejű alkalmazásuk a dabigatrán-etexiláttal nem javasolt.
<u>P-gp szubsztrát</u>	
Digoxin	Egy 24 egészséges önkéntesen végzett vizsgálatban, melyben a dabigatrán-etexilátot digoxinnal adták együtt, nem észleltek változást a digoxin, illetve klínikailag jelentős változást a dabigatrán-expozícióban.

Antikoagulánsok és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek

Nincs vagy csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a következő kezelésekre, melyek fokozhatják a vérzésveszélyt, ha a dabigatrán-etexiláttal egyidejűleg alkalmazzák őket: antikoagulánsok, pl. nem frakcionált heparin (UFH), alacsony molekulatömegű heparinok (LMWH) és heparin származékok (fondaparinux, dezirudin), thrombolyticus gyógyszerek és K-vitamin antagonisták, rivaroxabán vagy egyéb orális antikoagulánsok (lásd 4.3 pont) és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerek mint pl. GPIIb/IIIa receptor antagonisták, tiklopidin, prazugrel, tikagrelor, dextrán és szulfinpirazon (lásd 4.4 pont).

Az UFH a szükséges dózisban adható a centrális vénás vagy artériás kanül nyitvatartásához (lásd 4.3 pont).

6. táblázat. Interakciók antikoagulánsokkal és thrombocytaaggregáció-gátló gyógyszerekkel

NSAID-ok	Kimutatták, hogy a rövid távú fájdalomcsillapítás céljára adott NSAID-ok nem fokozzák a vérzésveszélyt, ha dabigatrán-etexiláttal adják együtt. Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben a dabigatránt és a warfarint hasonlították össze a stroke megelőzésében pitvarfibrilláló betegeknél (RE-LY), a krónikus NSAID-szedés a vérzés veszélyét körülbelül 50%-kal növelte dabigatrán-etexilát és warfarin esetében is.
Klopidogrel	Fiatal egészséges önkéntes férfiakon végzett vizsgálatok szerint a dabigatrán-etexilát és a klopidogrel együttadása nem nyújtotta tovább a kapilláris vérzési időt a klopidogrel monoterápiához viszonyítva. Ezenkívül a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke, valamint a dabigatrán hatását vizsgáló alvadási vizsgálatok, illetve a klopidogrel hatását mutató thrombocytaaggregáció-gátlás lényegében változatlan maradt a kombinált kezelés és a megfelelő monoterápiák összehasonlítása során. 300 mg vagy 600 mg klopidogrel telítő dózis esetén a dabigatrán $AUC_{t,ss}$ - és $C_{max,ss}$ -értéke körülbelül 30-40%-kal nőtt (lásd 4.4 pont).
ASA	Az ASA és napi kétszeri 150 mg dabigatrán-etexilát együttadása bármilyen vérzés veszélyét 12%-ról 18%-ra növelheti 81 mg, és 24%-ra 325 mg ASA esetében (lásd 4.4 pont).
LMWH	Az LMWH-k (például enoxaparin) és a dabigatrán-etexilát egyidejű alkalmazását külön nem vizsgálták. Három napon keresztül, naponta egyszer sc. adott 40 mg enoxaparinról történő átállítás után, az enoxaparin utolsó dózisa után 24 órával a dabigatrán-expozíció kicsivel alacsonyabb volt, mint önmagában adott dabigatrán-etexilát (egyszeri 220 mg-os dózis) után. Magasabb anti-FXa/FIIa aktivitást figyeltek meg dabigatrán-etexilát adása után enoxaparin-előkezelést követően az önmagában adott dabigatrán-etexiláthoz viszonyítva. A feltételezések szerint ez az enoxaparin megmaradó hatásának következménye, és klinikailag nem tekintik relevánsnak. Más, dabigatránnal kapcsolatos antikoaguláns vizsgálatok nem változtak meg lényegesen enoxaparin előkezelést követően.

Egyéb interakciók

7. táblázat. Egyéb interakciók

<u>Szelektív szerotoninvisszavétel gátlók (SSRI-k) vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók (SNRI-k)</u>	
SSRI-k, SNRI-k	Az SSRI-k és az SNRI-k valamennyi kezelési csoportban növelték a vérzés kockázatát egy, a pitvarfibrillációban szenvedő betegeken végzett III. fázisú vizsgálatban (RE-LY), amelynek célja a dabigatrán és a warfarin stroke-megelőző hatásának vizsgálata.
<u>A gyomor pH-t befolyásoló egyéb gyógyszerek</u>	
Pantoprazol	Ha a Pradaxát pantoprazollal adták együtt, a dabigatrán AUC értékének kb. 30%-os csökkenését figyelték meg. Klinikai vizsgálatokban pantoprazolt és egyéb protonpumpa-inhibitorokat (PPI) adtak együtt Pradaxával: a párhuzamos PPI-kezelés során a Pradaxa hatásosságát csökkentő hatást nem figyeltek meg.
Ranitidin	A ranitidin dabigatrán-etexiláttal történő együttadásának nem volt klinikailag jelentős hatása a dabigatrán felszívódásának mértékére.

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán metabolikus profiljával kapcsolatos interakciók

A dabigatrán-etexilát és a dabigatrán nem metabolizálódik a citokróm P450 rendszeren keresztül, és *in vitro* nincs hatásuk az emberi citokróm P450 enzimekre. Ezért az ezzel összefüggő gyógyszerkölesönhatások a dabigatránnal nem várhatók.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek kerülniük kell a teherbe esést a Pradaxa-kezelés alatt.

Terhesség

A Pradaxa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Humán alkalmazásakor a potenciális veszély nem ismert.

A Pradaxát a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben.

Szoptatás

A dabigatrán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A Pradaxa-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán vizsgálati adatok.

Állatkísérletekben a nőtények termékenységére kifejtett hatást figyelték meg az implantáció csökkenése és a pre-implantációs veszteség növekedése formájában 70 mg/ttkg dózis esetén (ez 5-ször nagyobb plazma-expozíció szintet jelent, mint a betegeknél). Más, a nőtények termékenységére kifejtett hatást nem figyelték meg. A hímek termékenységére kifejtett hatást nem találtak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabigatrán-etexilát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dabigatrán-etexilátot összesen körülbelül 64 000 betegen végzett klinikai vizsgálatokban értékelték; közülük körülbelül 35 000 beteg kapott dabigatrán-etexilátot. A dabigatrán-etexilát biztonságosságát gyermekeknél és serdülőknél VTE kezelésében és VTE kiújulásának megelőzésében két III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták (DIVERSITY és 1160.108). Összesen 328 gyermek és serdülőkorú beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal. A betegek az életkorral és testtömeggel korrigált dózist kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformájú dabigatrán-etexilátból.

Összességében a gyermekeknél várható biztonságossági profil megegyezik a felnőttek esetén jellemzővel.

A dabigatrán-etexilátot kapó, VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekek és serdülőkorú betegeknél összesen 26%-a tapasztalt mellékhatásokat.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 8. táblázat a VTE miatt és VTE kiújulásának megelőzése érdekében kezelt gyermekgyógyászati betegek vizsgálataiban azonosított mellékhatásokat mutatja be. A mellékhatásokat szervrendszerek és

gyakoriság szerinti felosztásban, a következő gyakorisági kategóriák szerint ismertetjük: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

8. táblázat. Mellékhatások

	Gyakoriság
Szervrendszeri kategória/Preferált kifejezés	VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Anaemia	Gyakori
Csökkent haemoglobinszint	Nem gyakori
Thrombocytopenia	Gyakori
Csökkent haematocrit	Nem gyakori
Neutropenia	Nem gyakori
Agranulocytosis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyógyszer-túlérzékenység	Nem gyakori
Bőrkíütés	Gyakori
Viszketés	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció	Nem ismert
Angiooedema	Nem ismert
Csalánkiütés	Gyakori
Hörgögörcs	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Koponyaűri vérzés	Nem gyakori
Érbetegségek és tünetek	
Haematoma	Gyakori
Vérzés	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Orrvérzés	Gyakori
Haemoptoe	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Emésztőrendszeri vérzés	Nem gyakori
Hasi fájdalom	Nem gyakori
Hasmenés	Gyakori
Dyspepsia	Gyakori
Hányinger	Gyakori
Rectalis vérzés	Nem gyakori
Aranyérvérzés	Nem ismert
Gastrointestinalis fekély, a nyelőcsőfekélyt is beleértve	Nem ismert
Gastrooesophagitis	Nem gyakori
Gastrooesophagealis refluxbetegség	Gyakori
Hányás	Gyakori
Dysphagia	Nem gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Kóros májfunkció/Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Nem ismert
Glutamát-piruvát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedés	Nem gyakori
Májenzimszint-emelkedés	Gyakori

Hyperbilirubinaemia	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Bőrvérzés	Nem gyakori
Alopecia	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Haemarthros	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Urogenitális vérzés, a haematuriát is beleértve	Nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Vérzés az injekció beadásának helyén	Nem ismert
Vérzés a kanül helyén	Nem ismert
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Traumás vérzés	Nem gyakori
Vérzés a bemetszés helyén	Nem ismert

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérzéses reakciók

A farmakológiai hatásmódjának köszönhetően a dabigatrán-etexilát alkalmazása együtt jár a szövetek vagy szervek rejtett vagy nyílt vérzésének kockázatával. Ennek jelei, tünetei és súlyossága (beleértve a halálos kimenetelt) függ a vérzés és/vagy az anaemia helyétől, mértékétől, illetve kiterjedésétől.

Klinikai vizsgálatokban nagyobb gyakorisággal figyeltek meg nyálkahártyavérzést (pl. gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzést) a hosszú távú dabigatrán-etexilát kezelés során, szemben a KVA-kezeléssel. Ezért a megfelelő klinikai megfigyelés mellett a haemoglobin/haematocrit mérése is fontos a rejtett vérzés megállapításában. A vérzések kockázata magasabb lehet egyes betegpopulációkban, pl. közepesen súlyos fokú vesekárosodásban és/vagy a haemostasisra hatást kifejtő egyidejű kezelésben részesülő vagy erős P-gp inhibitorokkal kezelt betegek esetében (lásd 4.4 pont, Vérzésveszély). A vérzéses szövődmények gyengeség, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás, dyspnoe, valamint tisztázatlan eredetű sokk formájában jelenhetnek meg.

Ismert vérzéses szövődményeket, pl. kompartment szindrómát, és hypoperfusio okozta akut veseelégtelenséget, valamint a hajlamosító kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél antikoaguláns terápiával összefüggő nephropathiát is jelentettek már dabigatrán-etexiláttal összefüggésben. Ezért a haemorrhagia lehetőségét mérlegelni kell antikoagulált betegek állapotának értékelésekor.

A két III. fázisú vizsgálatban, VTE kezelése és VTE kiújulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél indikációban összesen 7 beteg (2,1%) tapasztalt egy major vérzéses eseményt, 5 beteg (1,5%) egy klinikailag jelentős, nem major vérzéses eseményt és 75 beteg (22,9%) egy kisebb vérzéses eseményt. A vérzéses események gyakorisága összességében magasabb volt az idősebb korcsoportban (12 – < 18 évesek: 28,6%), mint a fiatalabb korcsoportokban (születés – < 2 évesek: 23,3%; 2 – < 12 évesek: 16,2%). A major vagy súlyos vérzések lokalizációjuktól függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálos kimenetelhez vezethetnek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A javasoltnál nagyobb dabigatrán-etexilát dózisok a beteget fokozott vérzésveszélynek teszik ki.

Túladagolás gyanúja esetén alvadási vizsgálat segíthet meghatározni a vérzés kockázatát (lásd 4.4 és 5.1 pont). A kalibrált kvantitatív dTT (hTI) vizsgálat vagy ismételt dTT (hTI) mérések lehetővé teszik egy bizonyos dabigatrán-szint kialakulási idejének előjelzését (lásd 5.1 pont) abban az esetben is, ha kiegészítő beavatkozást, pl. dialízist kezdtek.

A túlzott alvadásgátlás a dabigatrán-etexilát kezelés megszakítását teheti szükségessé. Mivel a dabigatrán főleg a vesén keresztül választódik ki, fenn kell tartani a megfelelő diuresist. Mivel fehérjekötődése alacsony, a dabigatrán dializálható. Csak korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre e lehetőség használhatóságával kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

A vérzéssel szövődmények kezelése

Vérzéssel szövődmény esetén a dabigatrán-etexilát kezelést le kell állítani, és a vérzésforrást ki kell deríteni. A klinikai szituációtól függően a gyógyszer elrendelő orvos megítélése szerint megfelelő szupportív kezelést, pl. sebészi vérzéscsillapítást és vérpótlást kell végezni.

Mérlegelni lehet alvadási faktor koncentrációt (aktivált vagy nem aktivált) vagy rekombináns VIIa faktor adását is. Van olyan kísérletes bizonyíték, ami alátámasztja ezen gyógyszerek szerepét a dabigatrán antikoaguláns hatásának felfüggesztésében. Ezek klinikai használhatóságára és az esetleges rebound thromboembolia kialakulásának kockázatára vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az alvadási vizsgálatok a javasolt alvadási faktor koncentrációk adását követően megbízhatatlanná válhatnak. Fokozott elővigyázatossággal kell eljárni ezen vizsgálatok eredményének értékelésekor. Megfontolandó a trombocyták koncentrációjának adása trombocytopenia, illetve hosszú hatású trombocyták-ellenes gyógyszerek alkalmazását követően. A tüneti kezelést a kezelőorvos döntése alapján kell végezni.

Major vérzések esetén megfontolandó egy, a véralvadásban jártas szakemberrel való konzultáció, ha van ilyen az intézményben.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antithrombotikus gyógyszerek, direkt thrombin inhibitorok, ATC kód: B01AE07.

Hatásmechanizmus

A dabigatrán-etexilát egy kismolekulájú prodrug, amelynek nincs farmakológiai aktivitása. Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan felszívódik és dabigatránná alakul a plazmában és a májban egy észteráz által katalizált hidrolízisen keresztül. A dabigatrán egy erős, kompetitív, reverzibilis direkt thrombin inhibitor, és a legfontosabb aktív forma a plazmában. Mivel a thrombin (szerin proteáz) teszi lehetővé a fibrinogén fibrinné történő átalakulását az alvadási kaskád során, annak gátlása megelőzi a thrombus kialakulását. A dabigatrán gátolja a szabad thrombint, a fibrinhez kötött thrombint és a thrombin által kiváltott trombocytáaggregációt.

Farmakodinámiás hatások

Az *in vivo* és *ex vivo* állatkísérletekben antithrombotikus hatást és antikoaguláns aktivitást mutattak ki a dabigatrán intravénás és a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően, számos thrombotikus állatmodellben.

A II. fázisú vizsgálatok alapján egyértelmű összefüggés van a plazma dabigatrán koncentrációja és az antikoaguláns hatás mértéke között. A dabigatrán megnyújtja a thrombin időt (TT), az ECT-t és az aPTT-t.

A kalibrált kvantitatív hígított TT dTT (hTI) vizsgálattal megbecsülhető a dabigatrán plazmakoncentrációja, amit össze lehet hasonlítani a várt dabigatrán plazmakoncentrációkkal. Amikor a kalibrált hígított thrombin idő dTT (hTI) teszttel mért dabigatrán plazmakoncentráció a mennyiségi meghatározás határértékénél vagy az alatt van, megfontolandó további véralvadási próbák, pl. thrombin idő (TT), ecarin alvadási idő (ECT), aktivált parciális thromboplastin idő (aPTT) elvégzése.

Az ECT a direkt thrombin inhibitorok aktivitásának közvetlen mérését teszi lehetővé.

Az aPTT vizsgálat széles körben elérhető és megközelítően jelzi a dabigatránnal elért alvadásátlás intenzitását. Az aPTT érzékenysége azonban korlátozott és nem alkalmas az antikoaguláns hatás precíz mérésére, különösen magas dabigatrán plazmakoncentrációk esetén. Jóllehet a magas aPTT-értékeket körültekintően kell értelmezni, a magas aPTT-érték azt jelzi, hogy a beteg antikoagulált állapotban van.

Általánosságban feltételezhető, hogy az antikoaguláns aktivitás ezen mérései tükrözhetik a dabigatrán-szinteket és iránymutatók lehetnek a vérzésveszély megbecslésekor.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A DIVERSITY vizsgálatot azért végezték, hogy bizonyítsák a dabigatrán-etexilát hatásosságát és biztonságosságát a szokásos ellátással összehasonlítva VTE kezelésében gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. A vizsgálat nyílt elrendezésű, randomizált, parallel csoportos, non-inferioritási vizsgálat volt. A bevont betegeket 2:1 arányban randomizálták a dabigatrán-etexilát életkornak megfelelő gyógyszerformájára (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat) (a dózist az életkorhoz és a testtömeghez igazították) vagy a szokásos kezelésre, amely alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) vagy K-vitamin antagonist (KVA) vagy fondaparinux volt (egy 12 éves betegnél). Az elsődleges végpont egy összetett végpont volt, ami a thrombus teljes megszűnését, a VTE kiújulásának hiányát és a VTE miatti mortalitás hiányát foglalta magában. Az aktív meningitis, encephalitis és intracranialis abscessus kizáró tényezők voltak.

Összesen 267 beteget randomizáltak. Közülük 176 beteget kezeltek dabigatrán-etexiláttal és 90 beteget a szokásos kezeléssel (1 randomizált beteget nem kezeltek). 168 beteg volt 12 – < 18 éves, 64 beteg volt 2 – < 12 éves és 35 beteg volt 2 évesnél fiatalabb.

A 267 randomizált beteg közül a dabigatrán-etexilát csoportból 81 beteg (45,8%) és a szokásos kezelési csoportból 38 beteg (42,2%) felelt meg az összetett elsődleges végpontnak (thrombus teljes megszűnése, VTE kiújulásának hiánya és VTE miatti mortalitás hiánya). A megfelelő arányok különbsége bizonyította a dabigatrán-etexilát non-inferioritását a szokásos kezeléssel szemben. Általánosságban konzisztens eredményeket figyeltek meg az alcsoportokban: nem volt szignifikáns különbség a kezelési hatásosságban az életkor, nem, régió és bizonyos kockázati tényezők megléte szerinti alcsoportokban. A 3, különböző életkor szerinti rétegnél az elsődleges hatásossági végpontot elért betegek aránya a dabigatrán-etexilát és a szokásos kezelés csoportjában sorrendben a következő volt: születéstől < 2 éves korig 13/22 (59,1%) és 7/13 (53,8%) volt, 2 évtől < 12 éves korig 21/43 (48,8%) és 12/21 (57,1%) volt, illetve 12 évtől < 18 éves korig 47/112 (42,0%) és 19/56 (33,9%) volt. Major vérzésnek minősített eseteket 4 betegnél (2,3%) jelentettek a dabigatrán-etexilát csoportban és 2 betegnél (2,2%) a szokásos kezelést kapó csoportban. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az első major vérzéses eseményig eltelt időben. A dabigatrán-etexilát karon 38 beteg (21,6%) és a szokásos kezelést kapó karon 22 beteg (24,4%) tapasztalt minősített vérzéses eseményt, ezek többségét minornak sorolták be. A minősített major vérzéses események (MVE) vagy a klinikailag releváns nem major (CRNM) vérzések (a kezelésben) összetett végpontját a dabigatrán-etexilát csoportban 6 betegnél (3,4%) és a szokásos kezelést kapó csoportban 3 betegnél (3,3%) jelentették.

Egy nyílt elrendezésű, egykaros, biztonságossági prospektív kohorszos, multicentrikus III. fázisú vizsgálatot (1160.108) végeztek a dabigatrán-etexilát biztonságosságának felmérésére a VTE

kiújulásának prevenciójában gyermekeknél és serdülőknél a születéstől a 18. életév betöltéséig. Az igazolt VTE elsődleges kezelésének teljesítése után klinikai kockázati tényezők megléte miatt további antikoagulálást (legalább 3 hónapig) igénylő betegek, valamint a DIVERSITY vizsgálatot teljesítő betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba. Az alkalmas betegek az életkoruk és testtömegük alapján korrigált dózisban dabigatrán-etexilátot kaptak az életkornak megfelelő gyógyszerformában (kapszula, bevont granulátum vagy belsőleges oldat), amíg a klinikai kockázati tényező meg nem szűnt, vagy legfeljebb 12 hónapig. A vizsgálat elsődleges végpontjai közé tartoztak a VTE kiújulása, a major és a minor vérzéses események, valamint a mortalitás (teljes és a thrombotikus vagy thromboemboliás eseményekkel összefüggő) a 6. és a 12. hónapra. A kimenet eseményeit egy független értékelőbizottság minősítette vak módon.

Összesen 214 beteg lépett be a vizsgálatba, köztük 162 beteg az életkor szerinti 1. rétegbe (12 – < 18 éves kor), 43 beteg az életkor szerinti 2. rétegbe (2 – < 12 éves kor) és 9 beteg az életkor szerinti 3. rétegbe (születés – < 2 éves kor) tartozott. A kezelési időszakban, a kezelés kezdete utáni első 12 hónapban 3 betegnél (1,4%) újult ki a VTE, amit a bizottság is megerősített. A kezelési időszakban 48 betegnél (22,5%) jelentettek megerősített vérzéses eseményt az első 12 hónapban. A vérzéses események többsége minor volt. 3 betegnél (1,4%) egy megerősített major vérzéses esemény jelentkezett az első 12 hónapban. 3 betegnél (1,4%) jelentkezett megerősített CRNM vérzés az első 12 hónapban. A kezelés alatt nem következett be haláleset. A kezelési időszakban 3 betegnél (1,4%) alakult ki posztthrombotikus szindróma (PTS) vagy rosszabbodott a PTS-e az első 12 hónapban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dabigatrán-etexilát protokollban meghatározott adagolási szabályok szerinti, orális alkalmazása az MVT/PE miatt kezelt felnőtteknél tapasztalt tartománynak megfelelő expozíciót eredményezett. A DIVERSITY és az 1160.108 vizsgálat összesített farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a megfigyelt mélyponti expozíció geometriai átlagértéke a 0 – < 2 éveseknél 53,9 ng/ml, a 2 – < 12 éveseknél 63,0 ng/ml és a 12 – < 18 éveseknél 99,1 ng/ml volt a gyermek és serdülőkorú VTE-betegek körében.

Felnőttektől származó tapasztalatok

Felszívódás

A Pradaxa kapszula per os alkalmazását követően a dabigatrán abszolút biohasznosulása körülbelül 6,5%.

A Pradaxa egészséges önkénteseknek történő orális adása után a dabigatrán farmakokinetikai profilját a plazmában a plazmakoncentrációk gyors emelkedése jellemzi, a C_{max} 0,5-2 órán belül kialakul a bevételt követően.

Egy, a dabigatrán-etexilát posztoperatív, a műtét után 1-3 órával észlelhető felszívódását értékelő vizsgálat viszonylag lassú felszívódást mutatott egészséges önkéntesekkel összehasonlítva, a plazma koncentráció-idő profil egyenletes volt, magas plazma csúcskoncentrációk nélkül. A plazma csúcskoncentrációk – függetlenül az orális gyógyszerformulától – a következő tényezők miatt 6 órával a beadást követően alakultak ki a posztoperatív időszakban: anesztézia, GI paresis és a műtét hatásai. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy lassú és elhúzódó felszívódás általában csak a műtét napján észlelhető. A további napokon a dabigatrán felszívódása gyors, és a plazma csúcskoncentrációk 2 órával a gyógyszer beadását követően kialakulnak.

Az étkezés nem befolyásolja a dabigatrán-etexilát biohasznosulását, de 2 órával megnyújtja a plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges időt. A Pradaxa bevont granulátum nem keverhető tejjel és tejtermékekkel (lásd 4.5 pont).

A C_{max} és az AUC arányos volt a beadott dózissal.

Eloszlás

A dabigatrán humán plazmafehérjékhez való alacsony (34-35%) koncentrációjú kötődését figyelték

meg felnőtteknél. A dabigatrán 60-70 l-es megoszlási térfogata meghaladja a test teljes víztartalmát, ami a dabigatrán közepes mértékű szöveti megoszlására utal.

Biotranszformáció

Szájon át történő alkalmazást követően a dabigatrán-etexilát gyorsan és teljes mértékben átalakul dabigatránná, ami a plazmában az aktív forma. Az elsődleges metabolikus út a dabigatrán-etexilát prodrug észteráz által katalizált hidrolízisen keresztüli hasítása aktív dabigatránná.

A dabigatrán metabolizmusát és kiválasztódását egy adagos, intravénásan beadott, radioizotóppal jelölt dabigatrán beadását követően vizsgálták egészséges férfiaknál. Egyetlen intravénás adag után a dabigatránból származó radioaktivitás elsősorban a vizelettel ürült (85%). A beadott dózis 6%-a ürült a széklettel. A beadott dózis 88-94%-ának megfelelő teljes radioaktivitás volt kinyerhető a beadást követően 168 órával.

A dabigatrán farmakológiailag aktív acilglükuronidekké konjugálódik. Négy pozicionális izomer, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglükuronid létezik, amelyek az összes dabigatrán kevesebb, mint 10%-át teszik ki a plazmában. Egyéb metabolitok nyomai csak nagyon érzékeny analitikai módszerekkel voltak kimutathatók. A dabigatrán elsősorban változatlan formában ürül a vizelettel, körülbelül 100 ml/perces sebességgel, ami megfelel a glomeruláris filtrációs rátának.

Elimináció

A dabigatrán plazmakoncentrációi biexponenciális csökkenést mutattak, az átlagos terminális felezési idő 11 óra volt egészséges, idős vizsgálati személyeknél. Több dózist követően 12-14 órás terminális felezési időt figyeltek meg. A felezési idő a dózistól független volt. A felezési idő megnyúlt, ha a vesefunkció károsodott, amint azt a 9. táblázat mutatja.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A I. fázisú. vizsgálatokban dabigatrán-expozíció (AUC) a dabigatrán-etexilát szájon át történő alkalmazását követően körülbelül 2,7-szer nagyobb közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/perc) szenvedő felnőtt önkénteseknél, mint azoknál, akik nem szenvednek vesekárosodásban.

A súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc) szenvedő felnőtt önkéntesek kis részénél a dabigatrán-expozíció (AUC) körülbelül 6-szor nagyobb, a felezési idő pedig 2-szer hosszabb volt, mint a vesekárosodásban nem szenvedő populációnál megfigyelt értékek (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

9. táblázat: Az összdabigatrán felezési ideje egészséges és károsodott veseműködésű vizsgálati személyeknél (felnőttek).

glomerulus filtrációs ráta (CrCl) [ml/perc]	gÁtlag (gCV%; tartomány) felezési idő [óra]
> 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)

Ezenkívül egy prospektív, nyílt elrendezésű, randomizált farmakokinetikai vizsgálatban értékelték a dabigatrán-expozíciót (mélyponti érték és csúcserték) nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban (NVAf) szenvedő, súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő (meghatározás szerint 15-30 ml/perc közötti kreatinin-clearance [CrCl]) betegek bevonásával, akik 75 mg dabigatrán-etexilátot kaptak naponta kétszer.

Ez a kezelés 155 ng/ml-es (gCV: 76,9%) geometriai átlagú mélyponti koncentrációt eredményezett,

amelyet közvetlenül a következő adag beadása előtt mértek, valamint 202 ng/ml-es (gCV: 70,6%) geometriai átlagú csúscsökkentési arányt, amelyet az utolsó adag beadása után két órával mértek.

A dabigatrán haemodialízissel történő ürülését 7 végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, nem pitvarfibrilláló betegen vizsgálták. A dialízist 700 ml/perc dializáló oldat áramlási sebességgel végezték 4 órán át, és a véráramlás sebessége 200 ml/perc vagy 350-390 ml/perc volt. Ez a dabigatrán-koncentrációt 200 ml/perc esetén 50%-kal, 350-390 ml/perc esetén pedig 60%-kal csökkentette. A dialízissel eltávolított gyógyszer mennyisége 300 ml/perces véráramlási sebességig arányos a véráramlás sebességével. A dabigatrán antikoaguláns aktivitása a plazmakoncentráció csökkenésével csökkent és a PK/PD arányt az eljárás nem befolyásolta.

Májkárosodás

Nem észleltek változást a dabigatrán expozíciójában 12, közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő felnőtt betegnél a 12 kontrollal összehasonlítva (lásd 4.4 pont).

Nem

Pitvarfibrilláló betegeknél a nőkben átlagosan 30%-kal voltak magasabban a mélyponti és poszt-dózis koncentrációk. Nincsen javaslat a dózis módosítására (lásd 4.2 pont).

Etnikai származás

Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget a dabigatrán farmakokinetikáját és farmakodinámiáját illetően a fehér, afro-amerikai, hispán, japán vagy kínai betegek között.

Farmakokinetikai összefüggések

Az *in vitro* interakciós vizsgálatok nem igazolták a citokróm P450 fő izoenzimeinek gátlását vagy indukcióját. Ezt megerősítették egészséges önkénteseken végzett *in vivo* vizsgálatok, amelyekben nem észleltek interakciót a kezelés és a következő hatóanyagok adását követően: atorvasztatin (CYP3A4), digoxin (P-gp transzporter interakció) és diklofenak (CYP2C9).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban megfigyelt hatások a dabigatrán felerősödött farmakodinámiás hatásának következtében alakultak ki.

Nőstények termékenységre kifejtett hatást figyeltek meg csökkent implantációs arány és a pre-implantációs veszteség növekedésének formájában 70 mg/ttkg-os (a betegeknél észlelhető plazma expozíciós szintnél 5-ször nagyobb értékek) dózisoknál. Anyai toxikus dózisok (a betegeknél észlelhető plazma expozíció 5-10-szerese) esetén patkányoknál és nyulaknál a magzati testtömeg és életképesség csökkenését és a foetalis elváltozások számának növekedését figyelték meg. A pre- és post-natalis vizsgálatban a foetalis mortalitás növekedését észlelték az anyaállatokra toxikus dózisok esetén (a dózis olyan plazma-expozíciós szintnek felel meg, ami 4-szer nagyobb volt, mint amit a betegeknél megfigyeltek).

Egy juvenilis toxicitási vizsgálatban, amelyet Han Wistar patkányokon végeztek, a mortalitást összefüggésbe hozták azon vérzéses eseményekkel, amelyek ahhoz hasonló expozíciós szinteken történtek, amelyek esetén a felnőtt állatoknál vérzést tapasztaltak. Felnőtt és juvenilis patkányoknál is a mortalitást a dabigatrán felerősödött farmakológiai hatásának tulajdonították, ami a beadással és kezeléssel összefüggő mechanikai erőhatásokkal állt összefüggésben. A juvenilis toxicitási vizsgálatok adatai nem utaltak a toxicitásra való fokozott érzékenységre, sem pedig juvenilis állatokra specifikusan jellemző toxicitásra.

Patkányokkal és egerekkel végzett élethosszig tartó toxikológiai vizsgálatokban, maximum

200 mg/kg-os dózsisig nem találtak bizonyítékot a dabigatrán karcinogén potenciáljára.

A dabigatrán, a dabigatrán-etexilát mezilát aktív összetevője a környezetben nem bomlik le.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Borkősav
Arabmézga
Hipromellóz
Dimetikon 350
Talkum
Hidroxipropilcellulóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az alumíniumzacskó első felbontása után

A bevont granulátum tasakjait, valamint a nedvességmegkötő anyagot tartalmazó alumíniumzacskó felnyitása után a gyógyszert 6 hónapon belül fel kell használni.

A tasak első felbontása után

A felbontott tasak nem tárolható, felbontás után azonnal fel kell használni.

Elkészítés után

Pépes étellel vagy almalével való összekeverés után a gyógyszert 30 percen belül be kell adni.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a bevont granulátumos tasakokat tartalmazó alumíniumzacskó csak közvetlenül az első tasak felhasználása előtt bontható fel.

Az alumíniumzacskó felbontása után az egyes tasakokat bontatlanul kell tárolni, és a nedvességtől való védelem érdekében csak közvetlenül a felhasználás előtt szabad felbontani.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 darab ezüstsínű, bevont granulátumot tartalmazó PET/Alu/LDPE tasakot, valamint egy szárítóanyagot („DO NOT EAT” felirattal és piktogrammal, valamint „SILICA GEL” felirattal) tartalmazó alumíniumzacskó.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. március 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A Pradaxa kapszula gyártási tételeinek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Franciaország

A Pradaxa bevont granulátum gyártási tételeinek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe:

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza,
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja minden terápiás indikációhoz oktatóanyagot biztosít minden olyan orvosnak, aki Pradaxát írhat fel/ használhat. Ennek az oktatócsomagnak a célja az, hogy felhívja a figyelmet a Pradaxa-kezelés során a vérzés kockázatára, illetve hogy útmutatást adjon a kockázat kezeléséhez.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának az illetékes nemzeti hatósággal egyeztetnie kell az oktatócsomag tartalmát és formáját a kommunikációs tervvel együtt, mielőtt az oktatócsomagot terjeszteni kezdi. Az oktatóanyagnak minden terápiás indikációban az összes tagországban elérhetőnek kell lennie a bevezetés előtt.

Az orvosoknak szóló oktatócsomag tartalma:

- Alkalmazási előírás
- Útmutatók a gyógyszer rendeléséhez (Felírói útmutató)
- Beteg figyelmeztető kártya vészhelyzet esetére

A Felírói útmutatónak tartalmaznia kell az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket:

- a vérzés magasabb kockázatának kitett betegcsoportok részletezése,
- olyan gyógyszerekre vonatkozó információ, amelyek ellenjavalltak vagy körültekintéssel alkalmazhatók a vérzés kockázata és/vagy a fokozott dabigatrán-expozíció miatt,
- ellenjavallat az antikoaguláns terápiát igénylő, műbillentyű beültetett betegeken,
- adagolási táblázatok az eltérő adagolási formákhoz (csak gyermekgyógyászati VTE esetén),
- ajánlás a vesefunkció mérésére,
- a kockázatnak kitett betegcsoportokra vonatkozó dóziscsökkentéssel kapcsolatos ajánlás (csak a felnőttekre vonatkozó indikációk esetén),
- a túlادagolásos esetek kezelése,
- véralvadási vizsgálatok alkalmazása és bemutatása.
- Minden beteget/gondozót el kell látni a vészhelyzet esetére készített beteg figyelmeztető kártyával és tanáccsal az alábbiakról:
 - vérzésre utaló jelek és tünetek, mikor kell orvoshoz fordulni,
 - a kezelés betartásának fontossága,
 - mindig vigye magával a beteg figyelmeztető kártyát,
 - minden esetben tájékoztassa a kezelőorvosát az Ön által jelenleg vagy nemrégiben szedett gyógyszerekről,
 - minden esetben tájékoztassa a kezelőorvosát, hogy Pradaxát szed, ha műtétre vagy invazív beavatkozásra kerül sor.
- Tájékoztató a Pradaxa szedésének módjáról

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy mindegyik gyógyszeres dobozban megtalálható legyen a III. mellékletben szereplő betegfigyelmeztető kártya.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

75 MG-OS KAPSZULÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 75 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

10 × 1 kemény kapszula

30 × 1 kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula

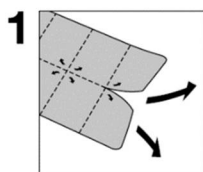
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

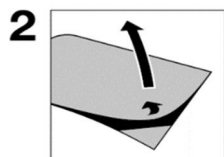
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépní



Feltépní

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/001 10 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/002 30 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/003 60 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/017 60 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 75 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

75 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 75 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni

PC

A FEHÉR BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

75 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 75 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni
PC

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**75 MG-OS KAPSZULA DOBOZA ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pradaxa 75 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula
60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 75 mg kapszula (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

(Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

110 MG-OS KAPSZULÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

10 × 1 kemény kapszula

30 × 1 kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula

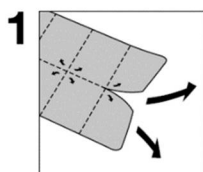
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

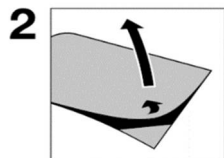
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépni



Feltépni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/005 10 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/006 30 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/007 60 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/018 60 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 110 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**180 DARAB (3 CSOMAG 60 DARABOS) 110 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula. Gyűjtőcsomagolás részét képezi, ezért önállóan nem hozható forgalomba.

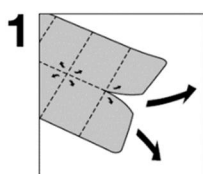
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

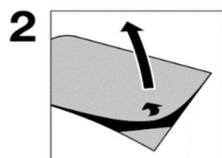
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépní



Feltépní

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 110 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**180 DARAB (3 CSOMAG 60 DARABOS) 110 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÁTLÁTSZÓ CÍMKÉJE (BLUE BOX-SZAL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

180 darabos gyűjtőcsomagolás, ami 3, egyenként 60 × 1 kemény kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 110 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**100 DARAB (2 CSOMAG 50 DARABOS) 110 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

50 × 1 kemény kapszula. Gyűjtőcsomagolás részét képezi, ezért önállóan nem hozható forgalomba.

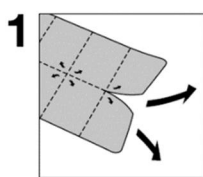
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

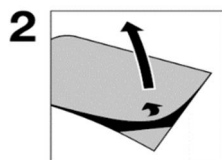
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépní



Feltépní

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 110 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**100 DARAB (2 CSOMAG 50 DARABOS) 110 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÁTLÁTSZÓ CÍMKÉJE (BLUE BOX-SZAL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

100 darabos gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 50×1 kemény kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 110 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

110 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni
PC

A FEHÉR BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

110 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni
PC

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**110 MG-OS KAPSZULA DOBOZA ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pradaxa 110 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

110 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula
60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 110 mg kapszula (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

(Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 MG-OS KAPSZULÁT TARTALMAZÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

10 × 1 kemény kapszula

30 × 1 kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula

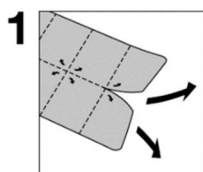
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

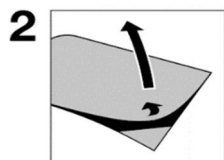
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépni



Feltépni

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/009 10 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/010 30 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/011 60 × 1 kemény kapszula
EU/1/08/442/019 60 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 150 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**180 DARAB (3 CSOMAG 60 DARABOS) 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

60 × 1 kemény kapszula. Gyűjtőcsomagolás részét képezi, ezért önállóan nem hozható forgalomba.

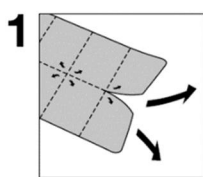
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

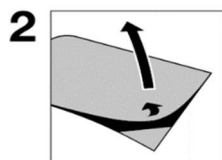
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépní



Feltépní

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 150 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**180 DARAB (3 CSOMAG 60 DARABOS) 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÁTLÁTSZÓ CÍMKÉJE (BLUE BOX-SZAL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

180 darabos gyűjtőcsomagolás, ami 3, egyenként 60 × 1 kemény kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 150 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**100 DARAB (2 CSOMAG 50 DARABOS) 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS (BLUE BOX NÉLKÜL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

50 × 1 kemény kapszula. Gyűjtőcsomagolás részét képezi, ezért önállóan nem hozható forgalomba.

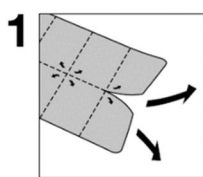
5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!

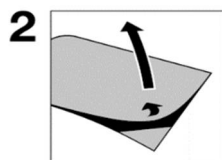
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.



Letépní



Feltépní

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Pradaxa 150 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**100 DARAB (2 CSOMAG 50 DARABOS) 150 MG-OS KEMÉNY KAPSZULÁT
TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÁTLÁTSZÓ CÍMKÉJE (BLUE BOX-SZAL)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula

100 darabos gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 50 × 1 kemény kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 150 mg kapszula

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

150 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni

PC

A FEHÉR BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 MG-OS KAPSZULA BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

 Itt kell feltépni
PC

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**150 MG-OS KAPSZULA DOBOZA ÉS A TARTÁLY CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pradaxa 150 mg kemény kapszula
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg dabigatrán-etexilát (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

kemény kapszula
60 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát egészben nyelje le: ne rágja szét és ne törje össze!
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Betegfigyelmeztető kártyát tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP
Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 150 mg kapszula (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. (Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

(Csak a dobozra érvényes, a tartály címkéjén nem kell alkalmazni)

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BEVONT GRANULÁTUM DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
30 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
40 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
50 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
110 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
150 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

bevont granulátum
60 tasak bevont granulátum

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.
Betegfigyelmeztető kártyát és az adott országnak megfelelő nyelvű betegájékoztatót tartalmaz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontást követően a gyógyszert 6 hónapon belül fel kell használni.
A tasakok felhasználásig zárva tartandók.
Pépes étellel vagy almalével való összekeverés után 30 percen belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a Pradaxa bevont granulátumos tasakokat tartalmazó alumíniumzacskó csak közvetlenül az első tasak felhasználása előtt bontható fel.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg bevont granulátum

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZTES CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BEVONT GRANULÁTUM ALUMÍNIUMZACSKÓJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum
dabigatrán-etexilát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
30 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
40 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
50 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
110 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
150 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

bevont granulátum
60 tasak bevont granulátum

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Felbontást követően a gyógyszert 6 hónapon belül fel kell használni.

A tasakok felhasználásig zárva tartandók.

Pépes étellel vagy almalével való összekeverés után 30 percen belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a Pradaxa bevont granulátumos tasakokat tartalmazó alumíniumzacskó csak közvetlenül az első tasak felhasználása előtt bontható fel.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg bevont granulátum
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg bevont granulátum

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A BEVONT GRANULÁTUM TASAKJA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum
dabigatrán-etexilát

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pradaxa 75 mg kemény kapszula dabigatrán-etexilát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pradaxa dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejti ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Pradaxa felnőtteknél:

- a térdízületi vagy csípőízületi protézisműtétet követően a vénákban kialakuló vérrögök képződésének megelőzésére szolgál.

A Pradaxa a gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt

Ne szedje a Pradaxát

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.
- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha a vérrögek képződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Pradaxára, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett

- eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha szájon át ketokonazolt vagy itakonazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
- ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
- ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszer) szed.
- ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pradaxa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

Közölje orvosával, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
 - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
 - Ha Önnél sebészi szövetmintavételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
 - Ha súlyos sérülése volt (például műtėti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
 - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya gyulladásban szenved.
 - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
 - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa” részt lejjebb.
 - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxicám.
 - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
 - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
 - Ha Ön elmúlt 75 éves.
 - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testsúlya 50 kg vagy annál kevesebb.
 - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Óvatosan alkalmazza a Pradaxát

- Ha Ön műtétre szorul:

Ebben az esetben a Pradaxa adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
 - Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
 - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.

- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifosfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **A Pradaxa szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenprocumon, acenokumarol, heparin, klopidozrel, prazugrel, tikagrelor, rivaroxabán, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Ha amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Pradaxa csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség kezelésére írták fel Önnek a Pradaxát. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentaszvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közöséges orbáncfű, depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírus-ellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

Terhesség és szoptatás

A Pradaxa terhességre és a még meg nem született gyermekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Pradaxát szed.

A Pradaxa-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pradaxa gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére a Pradaxa bevont granulátum áll rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Pradaxát:

A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

A készítmény ajánlott adagja **220 mg naponta egyszer** (2 db 110 mg-os kapszula formájában).

Ha az Ön **veseműködése** több mint felével **csökkent**, vagy ha Ön **75 éves vagy idősebb**, a javasolt adag naponta egyszer 150 mg (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, a Pradaxa ajánlott adagja **150 mg naponta** (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **verapamil-tartalmú gyógyszert szed**, és **vesefunkciója** több mint a felével csökkent, akkor a vérzés megnövekedett kockázata miatt a Pradaxa **75 mg-ra** csökkentett adagjával kell kezelni Önt.

Egyik műtét típus esetén sem kezdhető el a kezelés, ha vérzés észlelhető a műtési területen. Ha a kezelés nem kezdhető el a műtétet követő napon sem, az adagolást napi egyszer adott 2 kapszulával kell kezdeni.

Térdprotézisműtét után

A Pradaxa-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 10 napig.

Csípőprotézisműtét után

A Pradaxa-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 28-35 napig.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A Pradaxát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a helyes adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat mutatja az egyszeri és teljes napi Pradaxa adagot milligramm (mg) értékben megadva. Az adag a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függ.

1. táblázat. A Pradaxa kapszulák adagolási táblázata

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 kg-tól kevesebb mint 13 kg-ig	8 éves kortól a 9. életév betöltéséig	75	150
13 kg-tól kevesebb mint 16 kg-ig	8 éves kortól a 11. életév betöltéséig	110	220
16 kg-tól kevesebb mint 21 kg-ig	8 éves kortól a 14. életév betöltéséig	110	220
21 kg-tól kevesebb mint 26 kg-ig	8 éves kortól a 16. életév betöltéséig	150	300
26 kg-tól kevesebb mint 31 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	150	300
31 kg-tól kevesebb mint 41 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	185	370
41 kg-tól kevesebb mint 51 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	220	440
51 kg-tól kevesebb mint 61 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	260	520
61 kg-tól kevesebb mint 71 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
71 kg-tól kevesebb mint 81 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
81 kg vagy annál több	10 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

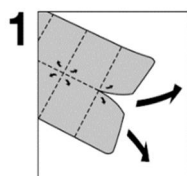
- 300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy
négy 75 mg-os kapszula
- 260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy
egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
- 220 mg: két 110 mg-os kapszula
- 185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
- 150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy
két 75 mg-os kapszula

Hogyan kell szedni a Pradaxát?

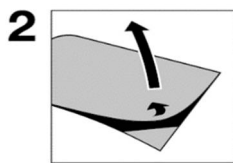
A Pradaxa bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetet a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

A buborécsomagolás kinyitására vonatkozó utasítások

A következő ábra mutatja, hogy a Pradaxa kapszulát hogyan kell kivenni a buborécsomagolásból



Tépjén le egy önálló buborécsomagolás részt a perforált vonal mentén a buborécsomagolásról!



Tépje fel a fedőfóliát és ezután vegye ki a kapszulát!

- Ne nyomja át a kapszulát a buboréksomagolás fóliáján!
- A buboréksomagolás fóliaborítását csak a szükséges kapszuláról húzza le!

A tartállyal kapcsolatos utasítások

- A kinyitáshoz nyomja le és fordítsa el a kupakot.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal tegye vissza a tartályra, és azt szorosan zárja le!

Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

Ha az előírtnál több Pradaxát vett be

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

Ha elfelejtette bevenni a Pradaxát

A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Másnap a szokott időben, a soron következő adaggal folytassa a Pradaxa szedését.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pradaxa szedését

A Pradaxát pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Pradaxa szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Pradaxa a véralvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérzés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem

nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

A vérrögképződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), az aranyerekből, a végbélből, a bőr alá, az ízületekbe, sérülés miatt vagy után, vagy műtétet követően
- Vérömleny kialakulása vagy műtét után kialakuló véraláfutás
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Allergiás reakció
- Hányás
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger
- Sebváladékozás (folyadék szivárgása a műtéti sebből)
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- A vérzés történhet az agyban, sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén, a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Véres váladékozás a kanül vénába történő belépésének helyén
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben műtét után
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Nyelési nehézség
- Váladék ürülése egy sebből

- Váladék ürülése a sebből a műtét után

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- Hajhullás

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Bőrkiütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés az aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros májfunkciós értékek

A mellékhatások jelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pradaxa?

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 75 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav, arabmézga, hipromellóz, dimetikon 350, talkum és hidroxipropilcellulóz.
- A kapszulahéj karragént, kálium-kloridot, titán-dioxidot és hipromellózt tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot, fekete vas-oxidot és kálium-hidroxidot tartalmaz.

Milyen a Pradaxa külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Pradaxa 75 mg kemény kapszula (kb. 18 × 6 mm) felső része átlátszatlan, fehér színű, az alsó része fehér színű, átlátszatlan. A kemény kapszula felső része a Boehringer Ingelheim logójával, az alsó része „R75” jelzéssel van ellátva.

A gyógyszer 10 × 1, 30 × 1 vagy 60 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba. Emellett a Pradaxa 60 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, alumínium, adagonként perforált, fehér buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A gyógyszer 60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén (műanyag) tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kizsereklés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

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

és

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pradaxa 110 mg kemény kapszula dabigatrán-etexilát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pradaxa dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejti ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Pradaxa felnőtteknél:

- a térdízületi vagy csípőízületi protézisműtétet követően a vénákban kialakuló vérrögök képződésének megelőzésére szolgál.
- az agyban (sztrók) és a szervezet egyéb ereiben kialakuló vérrögök megelőzésére szolgál nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben legalább egy további kockázati tényező fennállása esetén.
- a lábak és a tüdő vénáiban kialakuló vérrögök kezelésére, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzésére szolgál.

A Pradaxa a gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt

Ne szedje a Pradaxát

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.
- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély,

- sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha a vérrögzépződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például. warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Pradaxára, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha szájon át ketokonazolt vagy itraconazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
- ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
- ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszert) szed.
- ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pradaxa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

Közölje orvosával, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
 - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
 - Ha Önnél sebészi szövetmintavételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
 - Ha súlyos sérülése volt (például műtėti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
 - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya gyulladásban szenved.
 - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
 - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa” részt lejjebb.
 - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxikám.
 - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
 - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
 - Ha Ön elmúlt 75 éves.
 - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testtömege 50 kg vagy annál kevesebb.
 - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Óvatosan alkalmazza a Pradaxát

- Ha Ön műtétre szorul:
Ebben az esetben a Pradaxa adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.

- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
 - Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
 - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.
- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnel tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Pradaxa szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenpropionon, acenokumarol, heparin, klopidoogrel, prazugrel, tikagrelor, rivaroxabán, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol), kivéve, ha csak a bőrrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Ha amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Pradaxa csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség miatt írták fel azt Önnel. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentaszvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közönséges orbáncfű, depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírus-ellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

Terhesség és szoptatás

A Pradaxa terhességre és a még meg nem született gyermekekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Pradaxát szed.

A Pradaxa-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pradaxa gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére a Pradaxa bevont granulátum áll rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Pradaxát:

A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

A készítmény ajánlott adagja **220 mg naponta egyszer** (2 db 110 mg-os kapszula formájában).

Ha az Ön **veseműködése** több mint felével **csökkent**, vagy ha Ön **75 éves vagy idősebb**, a javasolt adag naponta egyszer 150 mg (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **amiodaron-, kinidin- vagy verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, a Pradaxa ajánlott adagja **150 mg naponta** (2 db 75 mg-os kapszula formájában).

Ha Ön **verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, és **vesefunkciója** több mint a felével csökkent, akkor a vérzés megnövekedett kockázata miatt a Pradaxa **75 mg-ra** csökkentett adagjával kell kezelni Önt.

Egyik műtét típus esetén sem kezdhető el a kezelés, ha vérzés észlelhető a műtégi területen. Ha a kezelés nem kezdhető el a műtétet követő napon sem, az adagolást napi egyszer adott 2 kapszulával kell kezdeni.

Térdprotézisműtét után

A Pradaxa-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 10 napig.

Csípőprotézisműtét után

A Pradaxa-kezelést a műtét befejezését követő 1-4 órán belül kell elkezdni egy kapszulával. Ezt követően két kapszulát kell bevenni naponta, összesen 28-35 napig.

A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögzépződés megelőzése és a lábak valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Az ajánlott adag 300 mg naponta, **napi kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában**.

Ha Ön **80 éves vagy idősebb**, a javasolt adag napi 220 mg, **napi kétszer egy 110 mg-os kapszula formájában**.

Ha Ön **verapamil-tartalmú** gyógyszert szed, csökkentett, 220 mg-os adagban – **110 mg-os kapszula napi kétszeri bevételével** – kell kapnia a Pradaxát, mert megnőhet a vérzés kockázata.

Ha Önnél **nagyobb a vérzés veszélye**, kezelőorvosa napi 220 mg-os dózist rendelhet, ami **napi kétszer egy 110 mg-os kapszulának** felel meg.

Folytathatja a gyógyszer szedését, ha a normális szívritmusát be kell állítani egy kardioverziónak nevezett eljárással. A Pradaxát a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Ha perkután koronáriaintervenció stent alkalmazásával elnevezésű eljárás keretében egy orvosi eszközt (stentet) helyeztek egy vérerébe, hogy ezt nyitva tartsa, Önt kezelhetik Pradaxával, amennyiben kezelőorvosa szerint elérték a véralvadásának normál kezelését. A Pradaxát a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A Pradaxát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat mutatja az egyszeri és teljes napi Pradaxa adagot milligramm (mg) értékben megadva. Az adag a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függ.

1. táblázat. A Pradaxa kapszulák adagolási táblázata

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 kg-tól kevesebb mint 13 kg-ig	8 éves kortól a 9. életév betöltéséig	75	150
13 kg-tól kevesebb mint 16 kg-ig	8 éves kortól a 11. életév betöltéséig	110	220
16 kg-tól kevesebb mint 21 kg-ig	8 éves kortól a 14. életév betöltéséig	110	220
21 kg-tól kevesebb mint 26 kg-ig	8 éves kortól a 16. életév betöltéséig	150	300
26 kg-tól kevesebb mint 31 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	150	300
31 kg-tól kevesebb mint 41 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	185	370
41 kg-tól kevesebb mint 51 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	220	440
51 kg-tól kevesebb mint 61 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	260	520
61 kg-tól kevesebb mint 71 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
71 kg-tól kevesebb mint 81 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
81 kg vagy annál több	10 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

- 300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy négy 75 mg-os kapszula
- 260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
- 220 mg: két 110 mg-os kapszula
- 185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
- 150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy két 75 mg-os kapszula

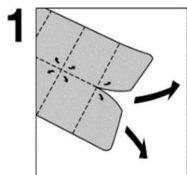
Hogyan kell szedni a Pradaxát?

A Pradaxa bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás

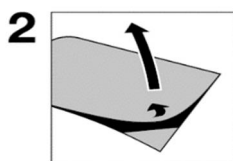
elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetet a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

A buborécsomagolás kinyitására vonatkozó utasítások

A következő ábra mutatja, hogy a Pradaxa kapszulát hogyan kell kivenni a buborécsomagolásból



Tépjén le egy önálló buborécsomagolás részt a perforált vonal mentén a buborécsomagolásról!



Tépje fel a fedőfóliát és ezután vegye ki a kapszulát!

- Ne nyomja át a kapszulát a buborécsomagolás fóliáján!
- A buborécsomagolás fóliaborítását csak a szükséges kapszuláról húzza le!

A tartállyal kapcsolatos utasítások

- A kinyitáshoz nyomja le és fordítsa el a kupakot.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal tegye vissza a tartályra, és azt szorosan zárja le!

Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

Ha az előírtnál több Pradaxát vett be

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

Ha elfelejtette bevenni a Pradaxát

A vérrögzépződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Másnap a szokott időben, a soron következő adaggal folytassa a Pradaxa szedését.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Alkalmazása felnőtteknél: A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögzépződés megelőzése és a lábak valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögzők kezelése, és az ilyen vérrögzők ismételt kialakulásának megelőzése

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: Vérrögzők kezelése és a vérrögzők újbóli kialakulásának megelőzése

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pradaxa szedését

A Pradaxát pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Pradaxa szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Pradaxa a véralvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérzés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

A vérrögképződés megelőzésére térd- vagy csípőprotézis műtétet követően

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), az aranyerekből, a végbélből, a bőr alá, az ízületekbe, sérülés miatt vagy után, vagy műtétet követően
- Vérömleny kialakulása vagy műtét után kialakuló véraláfutás
- Laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható vér a székletben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Allergiás reakció
- Hányás
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger
- Sebváladékozás (folyadék szivárgása a műtéti sebből)
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- A vérzés történhet az agyban, sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén, a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Véres váladékozás a kanül vénába történő belépésének helyén
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben műtét után
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Nyelési nehézség
- Váladék ürülése egy sebből
- Váladék ürülése a sebből a műtét után

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Az agyi vagy testben lévő erek vérrög miatti elzáródásának megelőzése szívritmuszavar esetén

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), vagy a bőr alá
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés történhet az agyban, az aranyerekből, vagy a végbélből
- Vérömleny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Nyelési nehézség

- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, sérülés miatt, az injekció beszűrésének helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkíütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Pradaxa mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt.

A lábak és a tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Jelentkezhet vérzés az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- Emésztési zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés egy ízületbe vagy egy sérülésből
- Vérzés aranyerekből
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Véromlenny kialakulása
- Vér felkőhögése vagy véres köpet
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányinger
- Hányás
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek
- Májenzimszint-emelkedés

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés jelentkezhet a sebési bemetszés helyén, az injekció beadásának helyén, a katéter vénába történő bevezetésének helyén, vagy az agyban
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben

- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- Nyelési nehézség

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Pradaxa mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt. Nem volt eltérés a szívrohamok arányában a dabigatrán-etexilátot kapó betegcsoportban a placebo csoporthoz képest.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés az aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

A mellékhatások jelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pradaxa?

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 110 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav, arabmézga, hipromellóz, dimetikon 350, talkum és hidroxipropilcellulóz.
- A kapszulahéj karragént, kálium-kloridot, titán-dioxidot, indigókármint és hipromellózt tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot, fekete vas-oxidot és kálium-hidroxidot tartalmaz.

Milyen a Pradaxa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pradaxa 110 mg kemény kapszula (kb. 19 × 7 mm) felső része átlátszatlan, világoskék színű, az alsó része világoskék színű, átlátszatlan. A kemény kapszula felső része a Boehringer Ingelheim logójával, az alsó része „R110” jelzéssel van ellátva.

A gyógyszer a következő csomagolási egységekben kerül forgalomba: 10 × 1, 30 × 1 vagy 60 × 1 kemény kapszulát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolás csíkot tartalmazó dobozban, 3 csomag 60 × 1 kemény kapszulát (180 kemény kapszulát) tartalmazó adagonként perforált, alumínium buboréksomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban, vagy 2 csomag 50 × 1 kemény kapszulát (100 kemény kapszulát) tartalmazó adagonként perforált, alumínium buboréksomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban. Emellett a Pradaxa 60 × 1 kemény kapszulát tartalmazó, alumínium, adagonként perforált, fehér buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A gyógyszer 60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén (műanyag) tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

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

és

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pradaxa 150 mg kemény kapszula dabigatrán-etexilát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pradaxa dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejti ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Pradaxa felnőtteknél:

- az agyban (sztrók) és a szervezet egyéb ereiben kialakuló vérrögök megelőzésére szolgál nem billentyű eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben legalább egy további kockázati tényező fennállása esetén.
- a lábak és a tüdő vénáiban kialakuló vérrögök kezelésére, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzésére szolgál.

A Pradaxa gyermekeknél és serdülőknél:

- a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

2. Tudnivalók a Pradaxa szedése előtt

Ne szedje a Pradaxát

- ha allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyosan csökkent a veseműködése.
- ha jelenleg vérzik.
- ha olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha fokozott a vérzéshajlama. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.

- ha a vérrögképződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket szed (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezelésről állítják át Pradaxára, és vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap ennek nyitvatartásához vagy ha a normális szívritmusát állítják be egy pitvarfibrilláció miatti katéteres ablációnak nevezett eljárással.
- ha súlyos májkárosodása, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha szájon át ketokonazolt vagy itraconazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket szed.
- ha szájon át ciklosporint szed, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
- ha dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszert) szed.
- ha glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt szed, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pradaxa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Forduljon kezelőorvosához a gyógyszerrel történő kezelés alatt, ha tünetei jelentkeznek, vagy műtét előtt áll.

Közölje orvosával, ha bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott Önnél a vérzés veszélye, például:
 - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel Önnél.
 - Ha Önnél sebészi szövetmintavételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
 - Ha súlyos sérülése volt (például műtėti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
 - Ha nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya-gyulladásban szenved.
 - Ha a gyomorsav visszafolyik a nyelőcsővébe.
 - Ha olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa” részt lejjebb.
 - Ha gyulladáscsökkentő gyógyszereket szed, például diklofenák, ibuprofén, piroxikám.
 - Ha a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
 - Ha tudja, hogy vesekárosodása van, vagy a kiszáradás tüneteit tapasztalja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
 - Ha Ön elmúlt 75 éves.
 - Ha Ön felnőtt korú beteg, és a testtömege 50 kg vagy annál kevesebb.
 - Kizárólag gyermekeknél és serdülőknél történő használat esetén: ha a gyermek agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban volt szívroham, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak Önnél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Óvatosan alkalmazza a Pradaxát

- Ha Ön műtétre szorul:

Ebben az esetben a Pradaxa adását átmenetileg le kell állítani, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.
- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
 - Nagyon fontos, hogy a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben szedje.

- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.
- Ha elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel Önnél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnek tudomása van arról, hogy az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. **A Pradaxa szedése előtt különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenprocumon, acenokumarol, heparin, klopidoogrel, prazugrel, tikagrelor, rivaroxabán, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itraconazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil).
Ha verapamil-tartalmú gyógyszert szed, kezelőorvosa tájékoztathatja majd arról, hogy a Pradaxa csökkentett adagját szedje, attól függően, hogy milyen betegség kezelésére írták fel azt Önnek. Lásd a 3. pontot.
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentaszvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közönséges orbáncfű, depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel-gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírus-ellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

Terhesség és szoptatás

A Pradaxa terhességre és a még meg nem született gyermekekre kifejtett hatásai nem ismertek. A gyógyszer terhesség alatt nem szedhető, csak akkor, ha orvosa azt biztonságosnak ítéli meg. Amennyiben Ön fogamzóképes, vigyázzon, hogy ne essen teherbe, amíg Pradaxát szed.

A Pradaxa-kezelés alatt nem szabad szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pradaxa gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem ismert.

3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?

A Pradaxa kapszula felnőtteknek és 8 éves és idősebb gyermekeknek adható, akik képesek egészben lenyelni a kapszulákat. 12 év alatti gyermekek kezelésére a Pradaxa bevont granulátum áll rendelkezésre, amint képesek a pépes ételek lenyelésére.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A következő esetekben a javasolt adagban alkalmazza a Pradaxát:

A szívritmuszavart követően kifejlődő, agyi és testben lévő ereket elzáró vérrögképződés megelőzése és a lábak valamint tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése, és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Az ajánlott adag 300 mg naponta, **napi kétszer egy 150 mg-os kapszula formájában.**

Ha **Ön 80 éves vagy idősebb**, a javasolt adag napi 220 mg, **napi kétszer egy 110 mg-os kapszula formájában.**

Ha **Ön verapamil-tartalmú gyógyszert szed**, csökkentett, 220 mg-os adagban – **110 mg-os kapszula napi kétszeri bevételével** – kell kapnia a Pradaxát, mert megnőhet a vérzés kockázata.

Ha **Önnél nagyobb a vérzés veszélye**, kezelőorvosa napi 220 mg-os dózist rendelhet, ami **napi kétszer egy 110 mg-os kapszulának** felel meg.

Folytathatja a gyógyszer szedését, ha a normális szívritmusát be kell állítani egy kardioverzióknak nevezett eljárással, vagy egy olyan eljárással, amit pitvarfibrillációs katéterablációknak hívnak. A Pradaxát a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Ha perkután koronáriaintervenció stent alkalmazásával elnevezésű eljárás keretében egy orvosi eszközt (stentet) helyeztek egy vérerébe, hogy ezt nyitva tartsa, Önt kezelhetik Pradaxával, amennyiben kezelőorvosa szerint elérték a véralvadásának normál kezelését. A Pradaxát a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

A Pradaxát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot. A kezelés előrehaladtával a kezelőorvos módosíthatja az adagot. Szedje tovább az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat mutatja az egyszeri és teljes napi Pradaxa adagot milligramm (mg) értékben megadva. Az adag a beteg kilogrammban megadott testtömegétől (kg) és évben megadott életkorától függ.

1. táblázat. A Pradaxa kapszulák adagolási táblázata

Testtömeg/életkor kombinációk		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (év)		
11 kg-tól kevesebb mint 13 kg-ig	8 éves kortól a 9. életév betöltéséig	75	150
13 kg-tól kevesebb mint 16 kg-ig	8 éves kortól a 11. életév betöltéséig	110	220
16 kg-tól kevesebb mint 21 kg-ig	8 éves kortól a 14. életév betöltéséig	110	220
21 kg-tól kevesebb mint 26 kg-ig	8 éves kortól a 16. életév betöltéséig	150	300
26 kg-tól kevesebb mint 31 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	150	300
31 kg-tól kevesebb mint 41 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	185	370
41 kg-tól kevesebb mint 51 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	220	440
51 kg-tól kevesebb mint 61 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	260	520
61 kg-tól kevesebb mint 71 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
71 kg-tól kevesebb mint 81 kg-ig	8 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600
81 kg vagy annál több	10 éves kortól a 18. életév betöltéséig	300	600

Több kapszula kombinálásával alkalmazható egyszeri adagok:

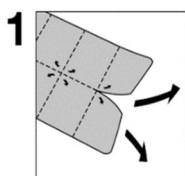
- 300 mg: két 150 mg-os kapszula vagy
négy 75 mg-os kapszula
- 260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os kapszula vagy
egy 110 mg-os és két 75 mg-os kapszula
- 220 mg: két 110 mg-os kapszula
- 185 mg: egy 75 mg-os és egy 110 mg-os kapszula
- 150 mg: egy 150 mg-os kapszula vagy
két 75 mg-os kapszula

Hogyan kell szedni a Pradaxát?

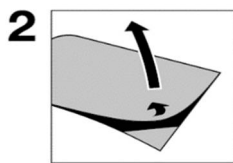
A Pradaxa bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül. A kapszulát egészben, a gyomorba jutás elősegítése érdekében egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne törje össze, ne rágja szét a kapszulát és ne ürítse ki a töltetet a kapszulából, mert ez megnövelheti a vérzés kockázatát!

A buboréksomagolás kinyitására vonatkozó utasítások

A következő ábra mutatja, hogy a Pradaxa kapszulát hogyan kell kivenni a buboréksomagolásból



Tépjén le egy önálló buboréksomagolás részt a perforált vonal mentén a buboréksomagolásról!



Tépje fel a fedőfóliát és ezután vegye ki a kapszulát!

- Ne nyomja át a kapszulát a buboréksomagolás fóliáján!
- A buboréksomagolás fóliaborítását csak a szükséges kapszuláról húzza le!

A tartállyal kapcsolatos utasítások

- A kinyitáshoz nyomja le és fordítsa el a kupakot.
- A kapszula kivételét követően a kupakot azonnal tegye vissza a tartályra, és azt szorosan zárja le!

Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson más alvadásgátló-kezelésre kezelőorvosa kifejezett utasítása nélkül.

Ha az előírtnál több Pradaxát vett be

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha túl sok kapszulát vett be. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

Ha elfelejtette bevenni a Pradaxát

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még bevehető.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne kétszerezze meg az adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Pradaxa szedését

A Pradaxát pontosan az orvos utasítása szerint szedje. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy beszélne a kezelőorvosával, mert a gyógyszer szedésének idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon kezelőorvosához, ha a Pradaxa szedését követően emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Pradaxa a véralvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérzés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon orvoshoz minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). A kezelőorvos dönthet a szoros ellenőrzés vagy a gyógyszerelés

megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

Az agyi vagy testben lévő erek vérrög miatti elzáródásának megelőzése szívritmuszavar esetén

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (beleértve a vizeletben lévő vért is, ami a vizeletet rózsaszínűre vagy pirosra színezi), vagy a bőr alá
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Emésztési zavar
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Hányinger

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés történhet az agyban, az aranyerekből, vagy a végbélből
- Vérömleny kialakulása
- Vér felkőhögése vagy véres köpet
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Nyelési nehézség
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vérzés történhet az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, sérülés miatt, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkíütés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Májenzimszint-emelkedés
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiányuk
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Pradaxa mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt.

A lábak és a tüdő vénáiban kialakult vérrögök kezelése és az ilyen vérrögök ismételt kialakulásának megelőzése

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Jelentkezhet vérzés az orrból, a gyomorba vagy a belekbe, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- Emésztési zavar

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés
- Vérzés egy ízületbe vagy egy sérülésből
- Vérzés aranyerekből
- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérömleny kialakulása
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Allergiás reakció
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Viszketés
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányinger
- Hányás
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek
- Májenzimszint-emelkedés

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Vérzés jelentkezhet a sebészi bemetszés helyén, az injekció beadásának helyén, a katéter vénába történő bevezetésének helyén, vagy az agyban
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- Nyelési nehézség

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vörösvérsejtek arányának csökkenése
- A fehérvérsejtek (melyek a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése vagy teljes hiánya
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz
- Hajhullás

Egy klinikai vizsgálatban a szívrohamok aránya Pradaxa mellett számszerűen nagyobb volt, mint a warfarin esetében. Az összes előfordulás alacsony volt. Nem volt eltérés a szívrohamok arányában a dabigatrán-etexilátot kapó betegcsoportban a placebo csoportéhoz képest.

Vérrögök kezelése és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzése gyermekeknél és serdülőknél

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)
- Vérlemezkeszám-csökkenés a vérben
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Véromlenny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felköhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

A mellékhatások jelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Buboréksomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: Felnyitást követően a gyógyszert 4 hónapon belül fel kell használni. A tartályt tartsa jól lezárva. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pradaxa?

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. 150 mg dabigatrán-etexilát kemény kapszulánként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav, arabmézga, hipromellóz, dimetikon 350, talkum és hidroxipropilcellulóz.
- A kapszulahéj karragént, kálium-kloridot, titán-dioxidot, indigókármin és hipromellózt tartalmaz.
- A fekete jelölőfesték sellakot, fekete vas-oxidot és kálium-hidroxidot tartalmaz.

Milyen a Pradaxa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pradaxa 150 mg kemény kapszula (kb. 22×8 mm) felső része átlátszatlan, világoskék színű, az alsó része fehér színű, átlátszatlan. A kemény kapszula felső része a Boehringer Ingelheim logójával, az alsó része „R150” jelzéssel van ellátva.

A gyógyszer a következő csomagolási egységekben kerül forgalomba: 10×1 , 30×1 vagy 60×1 kemény kapszulát tartalmazó adagonként perforált buboréksomagolás csíkot tartalmazó dobozban, 3 csomag 60×1 kemény kapszulát (180 kemény kapszulát) tartalmazó adagonként perforált, alumínium buboréksomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban, vagy 2 csomag 50×1 kemény kapszulát (100 kemény kapszulát) tartalmazó adagonként perforált, alumínium buboréksomagolást tartalmazó gyűjtőcsomagolásban. Emellett a Pradaxa 60×1 kemény kapszulát tartalmazó, alumínium, adagonként perforált, fehér buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A gyógyszer 60 kemény kapszulát tartalmazó polipropilén (műanyag) tartályban is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

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

és

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бюрингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.ż.o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pradaxa 20 mg bevont granulátum
Pradaxa 30 mg bevont granulátum
Pradaxa 40 mg bevont granulátum
Pradaxa 50 mg bevont granulátum
Pradaxa 110 mg bevont granulátum
Pradaxa 150 mg bevont granulátum
dabigatrán-etexilát

Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekéhez hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke Pradaxát szed
3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pradaxa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pradaxa dabigatrán-etexilát nevű hatóanyagot tartalmaz és a véralvadásgátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Hatását úgy fejtí ki, hogy gátolja azt az anyagot a szervezetben, amely szerepet játszik a vérrögök kialakulásában.

A Pradaxa gyermekeknél a vérrögök kezelésére és a vérrögök újbóli kialakulásának megelőzésére szolgál.

2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke Pradaxát szed

Ne adja be a Pradaxát

- ha a gyermeke allergiás a dabigatrán-etexilátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyermekének súlyos vesekárosodása van.
- ha a gyermekénél éppen vérzés tapasztalható.
- ha gyermekének olyan szervi betegsége van, ami fokozza a súlyos vérzés kockázatát (például gyomorfekély, sérülés vagy vérzés az agyban, nemrég végzett agy- vagy szemműtét).
- ha gyermekénél fokozott a vérzéshajlam. Ez lehet veleszületett, ismeretlen eredetű, vagy kialakulhat más gyógyszerek következtében.
- ha gyermeke a vérrögek képződés megelőzésére szolgáló gyógyszereket kap (például warfarin, rivaroxabán, apixabán vagy heparin), kivéve, ha éppen egy másik antikoaguláns kezeléstről állítják át Pradaxára, vagy ha gyermekének vénás vagy artériás kanülje van, és heparint kap

- ennek nyitvatartásához.
- ha gyermeke májműködése súlyosan csökkent, vagy olyan májbetegsége van, ami halálhoz vezethet.
- ha gyermeke szájon át ketokonazolt vagy itraconazolt, a gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszereket kap.
- ha gyermeke szájon át ciklosporint kap, mely gyógyszert a transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására alkalmaznak.
- ha gyermeke dronedaront (a szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszer) kap.
- ha gyermeke glekaprevirt és pibrentaszvirt tartalmazó kombinációs készítményt kap, ami egy vírusellenes gyógyszer, és a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák.
- ha gyermeke a szívébe műbillentyűt kapott, ami állandó vérhígítást tesz szükségessé.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pradaxa beadása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával. Akkor is gyermeke kezelőorvosához kell fordulnia, ha a gyógyszerrel történő kezelés alatt gyermekénél tünetek jelentkeznek, vagy ha gyermeke műtét előtt áll.

Közlje gyermeke kezelőorvosával, ha gyermekének bármilyen betegsége van vagy volt, különös tekintettel az alábbiakra:

- Ha fokozott a gyermekénél a vérzés veszélye, például:
 - Ha a közelmúltban vérzés lépett fel a gyermekénél.
 - Ha gyermekénél sebészi szövetmintavételt (biopsziát) végeztek az elmúlt hónapban.
 - Ha gyermekének súlyos sérülése volt (például műtéti ellátást igénylő csonttörés, fejsérülés vagy bármilyen más sérülés).
 - Ha gyermeke nyelőcső- vagy gyomornyálkahártya-gyulladásban szenved.
 - Ha a gyomorsav visszafolyik gyermekénél a nyelőcsőbe.
 - Ha gyermeke olyan gyógyszereket kap, amelyek fokozhatják a vérzés veszélyét. Lásd „Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa” részt lejjebb.
 - Ha gyermeke gyulladáscsökkentő gyógyszereket kap, például diklofenák, ibuprofén, piroxicám.
 - Ha gyermeke a szívet érintő fertőzésben (bakteriális szívbelhártya-gyulladás) szenved.
 - Ha tudja, hogy gyermekének vesekárosodása van, vagy gyermeke a kiszáradás tüneteit mutatja (a tünetek közé tartozik a szomjúságérzés és a csökkent mennyiségű, sötét (sűrű)/habos vizelet ürítése).
 - Ha gyermeke agyában vagy agya körül fertőzés észlelhető.
- Ha korábban gyermekének szívroham volt, vagy olyan betegséget diagnosztizáltak gyermekénél, ami növeli a szívroham kialakulásának veszélyét.
- Ha gyermekének olyan májbetegsége van, amely a vérvizsgálati értékek megváltozását okozza. Ebben az esetben a gyógyszer alkalmazása nem javasolt.

Óvatosan alkalmazza a Pradaxát

- Ha gyermeke műtétre szorul:

Ebben az esetben a Pradaxa adását átmenetileg fel kell függeszteni, mivel a műtét alatt és röviddel utána fokozott lehet a vérzésveszély. Nagyon fontos, hogy gyermeke a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben kapja.
- Ha a műtét során katétert vezetnek vagy injekciót kap gyermeke a gerincoszlopába (például epidurális vagy spinális érzéstelenítéshez vagy fájdalomcsillapításhoz):
 - Nagyon fontos, hogy gyermeke a Pradaxát a műtét előtt és után szigorúan az orvos utasításainak megfelelő időben kapja.
 - Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke gyengeséget vagy zsibbadást érez a lábában, vagy ha a belekkel, húgyhólyaggal kapcsolatos problémák lépnek fel az

érzéstelenítést követően, mert sürgős ellátásra lehet szükség.

- Ha gyermeke elesik vagy más okból megsérül a kezelés alatt, különösen, ha gyermeke a fejét üti meg. Kérjük, sürgősen forduljon orvoshoz. Gyermekeének orvosi ellenőrzésre lesz szüksége, mivel gyermekénél fokozott lehet a vérzésveszély.
- ha Önnek tudomása van arról, hogy gyermeke az antifoszfolipid szindróma elnevezésű betegségben szenved (az immunrendszer rendellenessége, amely a vérrögök magasabb kockázatát eredményezi), tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, aki eldönti, hogy szükség van-e a kezelés módosítására.

Egyéb gyógyszerek és a Pradaxa

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben kapott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. **Mielőtt gyermeke Pradaxát kezd kapni, különösen az alábbi gyógyszerek egyikének szedése esetén tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát:**

- Vérhígító (a véralvadást csökkentő) gyógyszerek (például warfarin, fenpropakumon, acenokumarol, heparin, klopidozrel, prazugrel, tikagrelor, rivaroxabán, acetilszalicilsav)
- Gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (például ketokonazol, itrakonazol), kivéve, ha csak a bőrre alkalmazza őket
- Szívritmuszavar kezelésére szolgáló gyógyszerek (például amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil)
- A transzplantációt követő szervkilökődés megakadályozására szolgáló gyógyszerek (például takrolimus, ciklosporin)
- A glekaprevir és a pibrentasvir kombinációját tartalmazó készítmény (vírusellenes gyógyszer, a hepatitisz C kezelésére szolgál)
- Gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszerek (például acetilszalicilsav, ibuprofén, diklofenák)
- Közönséges orbáncfű, depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmény
- Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók vagy szelektív szerotonin-noradrenalin-visszavétel gátlók csoportjába tartozó, depresszió elleni készítmények
- Rifampicin vagy klaritromicin (két antibiotikum)
- AIDS kezelésére szolgáló vírus-ellenes szerek (például ritonavir)
- Epilepszia kezelésére szolgáló egyes gyógyszerek (például karbamazepin, fenitoin)

Az étel és az ital hatása a Pradaxára

Ne keverje a Pradaxa bevont granulátumot tejjel vagy tejtermékeket tartalmazó pépes ételekkel. A gyógyszerhez kizárólag almalevet vagy a beteg tájékoztató végén, az alkalmazásra vonatkozó utasítások között feltüntetett pépes ételek valamelyikét használja.

Terhesség és szoptatás

A gyógyszer 12 éves kor alatti gyermekeknél alkalmazható. A terhességre és szoptatásra vonatkozó információk nem feltétlenül relevánsak a gyermeke kezelése vonatkozásában.

A Pradaxa terhességre és a még meg nem született gyermekre kifejtett hatásai nem ismertek. A terhes nők nem szedhetik a gyógyszert, kivéve, ha a kezelőorvosuk azt mondja, hogy ezt biztonsággal megtehetik. A fogamzóképes korú nőknek kerülniük kell a teherbeesést, amíg Pradaxát szednek.

A Pradaxa-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Pradaxa gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatása nem

ismert.

3. Hogyan kell szedni a Pradaxát?

A Pradaxa bevont granulátum 12 éves kor alatti gyermekeknél alkalmazható, amint képesek a pépes ételek lenyelésére. A Pradaxa kapszula 8 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére áll rendelkezésre.

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát.

A Pradaxát naponta kétszer kell bevenni, egy adagot reggel és egy adagot este, minden nap körülbelül azonos időben. A bevételek között eltelt időnek a lehető legközelebb kell lennie 12 órához.

A javasolt adag a testtömegtől és az életkortól függ. Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a megfelelő adagot. A kezelés előrehaladtával gyermeke kezelőorvosa módosíthatja az adagot. Gyermeke tovább kell szednie az egyéb gyógyszereit, kivéve, ha a gyermeke kezelőorvosa azt mondja, hogy hagyja abba valamelyiket.

Az 1. táblázat mutatja az egyszeri és teljes napi adag Pradaxát milligramm (mg) értékben megadva a 12 hónapnál fiatalabb betegeknek. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és hónapban kifejezett életkorától függ.

1. táblázat. A Pradaxa bevont granulátum adagolási táblázata 12 hónapos kor alatti betegeknek

Testtömeg/életkor kombináció		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (HÓNAP)		
2,5 kg-tól kevesebb mint 3 kg-ig	4 hónapos kortól az 5. hónap betöltéséig	20	40
3 kg-tól kevesebb mint 4 kg-ig	3 hónapos kortól a 6. hónap betöltéséig	20	40
4 kg-tól kevesebb mint 5 kg-ig	1 hónapos kortól a 3. hónap betöltéséig	20	40
	3 hónapos kortól a 8. hónap betöltéséig	30	60
	8 hónapos kortól a 10. hónap betöltéséig	40	80
5 kg-tól kevesebb mint 7 kg-ig	0 hónapos kortól az 1. hónap betöltéséig	20	40
	1 hónapos kortól az 5. hónap betöltéséig	30	60
	5 hónapos kortól a 8. hónap betöltéséig	40	80
	8 hónapos kortól a 12. hónap betöltéséig	50	100
7 kg-tól kevesebb mint 9 kg-ig	3 hónapos kortól a 4. hónap betöltéséig	40	80
	4 hónapos kortól a 9. hónap betöltéséig	50	100
	9 hónapos kortól a 12. hónap betöltéséig	60	120
9 kg-tól kevesebb mint 11 kg-ig	5 hónapos kortól a 6. hónap betöltéséig	50	100
	6 hónapos kortól a 11. hónap betöltéséig	60	120
	11 hónapos kortól a 12. hónap betöltéséig	70	140
11 kg-tól kevesebb mint 13 kg-ig	8 hónapos kortól a 10. hónap betöltéséig	70	140
	10 hónapos kortól a 12. hónap betöltéséig	80	160
13 kg-tól kevesebb mint 16 kg-ig	10 hónapos kortól a 11. hónap betöltéséig	80	160
	10 hónapos kortól a 12. hónap betöltéséig	100	200

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

20 mg: egy 20 mg-os tasak	60 mg: két 30 mg-os tasak
30 mg: egy 30 mg-os tasak	70 mg: egy 30 mg-os és egy 40 mg-os tasak
40 mg: egy 40 mg-os tasak	80 mg: két 40 mg-os tasak
50 mg: egy 50 mg-os tasak	100 mg: két 50 mg-os tasak

A 2. táblázat mutatja az egyszeri és teljes napi Pradaxa adagot milligramm (mg) értékben megadva,

1 éves kortól a 12. életév betöltéséig. Az adag a beteg kilogrammban kifejezett testtömegétől (kg) és évben kifejezett életkorától függ.

2. táblázat. A Pradaxa bevont granulátum adagolási táblázata 1 éves kortól a 12. életév betöltéséig

Testtömeg/életkor kombináció		Egyszeri adag (mg)	Teljes napi adag (mg)
Testtömeg (kg)	Életkor (ÉVEK)		
5 kg-tól kevesebb mint 7 kg-ig	1 éves kortól a 2. életév betöltéséig	50	100
7 kg-tól kevesebb mint 9 kg-ig	1 éves kortól a 2. életév betöltéséig	60	120
	2 éves kortól a 4. életév betöltéséig	70	140
9 kg-tól kevesebb mint 11 kg-ig	1 éves kortól kevesebb mint 1,5 éves életkorig	70	140
	1,5 éves kortól a 7. életév betöltéséig	80	160
11 kg-tól kevesebb mint 13 kg-ig	1 éves kortól kevesebb mint 1,5 éves életkorig	80	160
	1,5 éves kortól kevesebb mint 2,5 éves életkorig	100	200
	2,5 éves kortól a 9. életév betöltéséig	110	220
13 kg-tól kevesebb mint 16 kg-ig	1 éves kortól kevesebb mint 1,5 éves életkorig	100	200
	1,5 éves kortól a 2. életév betöltéséig	110	220
	2 éves kortól a 12. életév betöltéséig	140	280
16 kg-tól kevesebb mint 21 kg-ig	1 éves kortól a 2. életév betöltéséig	110	220
	2 éves kortól a 12. életév betöltéséig	140	280
21 kg-tól kevesebb mint 26 kg-ig	1,5 éves kortól a 2. életév betöltéséig	140	280
	2 éves kortól a 12. életév betöltéséig	180	360
26 kg-tól kevesebb mint 31 kg-ig	2,5 éves kortól a 12. életév betöltéséig	180	360
31 kg-tól kevesebb mint 41 kg-ig	2,5 éves kortól a 12. életév betöltéséig	220	440
41 kg-tól kevesebb mint 51 kg-ig	4 éves kortól a 12. életév betöltéséig	260	520
51 kg-tól kevesebb mint 61 kg-ig	5 éves kortól a 12. életév betöltéséig	300	600
61 kg-tól kevesebb mint 71 kg-ig	6 éves kortól a 12. életév betöltéséig	300	600
71 kg-tól kevesebb mint 81 kg-ig	7 éves kortól a 12. életév betöltéséig	300	600
81 kg felett	10 éves kortól a 12. életév betöltéséig	300	600

Az alábbiakban az adagolási táblázatban ajánlott egyszeri adagok elérésére alkalmas tasakkombinációk szerepelnek. Más kombinációk is lehetségesek.

50 mg: egy 50 mg-os tasak	140 mg: egy 30 mg-os és egy 110 mg-os tasak
60 mg: két 30 mg-os tasak	180 mg: egy 30 mg-os és egy 150 mg-os tasak
70 mg: egy 30 mg-os és 40 mg-os tasak	220 mg: két 110 mg-os tasak
80 mg: két 40 mg-os tasak	
100 mg: két 50 mg-os tasak	260 mg: egy 110 mg-os és egy 150 mg-os tasak
110 mg: egy 110 mg-os tasak	300 mg: két 150 mg-os tasak

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A gyógyszert almaléval vagy az alkalmazásra vonatkozó utasítások között feltüntetett pépes ételek valamelyikével kell beadni. Ne keverje a gyógyszert tejjel vagy tejtermékeket tartalmazó pépes ételekkel.

A gyógyszer alkalmazására vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató végén, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című részben olvashatók.

Alvadásgátló-kezelés váltás

Ne váltson gyermekénél más alvadásgátló-kezelésre a gyermeke kezelőorvosának kifejezett utasítása nélkül.

Ha az előírtnál több Pradaxát ad be

Túl sok gyógyszer bevétele megnöveli a vérzésveszélyt. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha túl sokat adott be gyermekének. Speciális kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

Ha elfelejtette beadni gyermekének a Pradaxát

Az elfelejtett adag a következő adag esedékessége előtt 6 órával még beadható.

Az elfelejtett adagot ki kell hagyni, ha a következő adag esedékességéig kevesebb mint 6 óra van hátra.

Ne adjon be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha egy adag bevétele csak részben történik meg, ne kíséreljen meg egy második adagot beadni ugyanabban az időpontban. Adja be a következő adagot a tervezett időpontban, körülbelül 12 órával később.

Ha idő előtt abbahagyja a Pradaxa adását

A Pradaxát pontosan az orvos utasítása szerint adja be. Ne hagyja abba a gyógyszer adását anélkül, hogy beszélne a gyermeke kezelőorvosával, mert a kezelés idő előtti abbahagyása fokozhatja a vérrögök kialakulásának veszélyét. Forduljon gyermeke kezelőorvosához, ha a Pradaxa bevitelét követően gyermeke emésztési zavart tapasztal.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a Pradaxa a véralvadási rendszerre hat, a legtöbb mellékhatás bőrbevérzés vagy vérzés kialakulásával kapcsolatos. Előfordulhatnak nagyfokú vagy súlyos vérzések, ezek a legsúlyosabb mellékhatások, amelyek kialakulásuk helyétől függetlenül rokkantsághoz, életet veszélyeztető állapothoz vagy akár halálhoz is vezethetnek. Egyes esetekben előfordulhat, hogy a vérzés nem nyilvánvaló.

Azonnal forduljon gyermeke kezelőorvosához minden szűnni nem akaró vérzés esetén vagy ha gyermeke a tartós vagy nagy mennyiségű vérzés jeleit tapasztalja (rendkívüli gyengeség, fáradtság, sápadtság, szédülés, fejfájás vagy tisztázatlan eredetű duzzadás). Gyermeke kezelőorvosa dönthet a gyermeke szoros ellenőrzése vagy a gyógyszerelés megváltoztatása mellett is.

Légzési nehézséget vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció esetén azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát.

A felsorolt lehetséges mellékhatásokat a jelentkezésük gyakorisága alapján csoportosítottuk:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A vörösvértestek számának csökkenése a vérben (vérszegénység)

- Vérolemezszám-csökkenés a vérben
- Bőrkütiés, nevezetesen: allergiás reakció okozta sötétvörös, a bőrfelszínből kiemelkedő, viszkető egyenetlenségek
- A bőr színében és megjelenésében hirtelen kialakuló változás
- Vérömleny kialakulása
- Orrvérzés
- A gyomornedv nyelőcsőbe történő visszafolyása (reflux betegség)
- Hányás
- Hányinger
- Gyakori, híg vagy folyékony széklet
- Emésztési zavar
- Hajhullás
- Májenzimszint-emelkedés

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) számának csökkenése
- Jelentkezhet vérzés a gyomorba vagy a belekbe, az agyból, a végbélből, a hímvesszőből/hüvelyből vagy a húgyutakból (a vizeletet rózsaszínűre vagy vörösre színező vérzést is beleértve), vagy a bőr alatt
- A hemoglobin (a vörösvértestekben lévő anyag) szintjének csökkenése a vérben
- A vérsejtek arányának csökkenése
- Viszketés
- Vér felkőhögése vagy véres köpet
- Hasi- és gyomortáji fájdalom
- A nyelőcső és a gyomornyálkahártya gyulladása
- Allergiás reakció
- Nyelési nehézség
- A bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése, melyet májprobléma vagy a vérösszetétel megváltozása okoz

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A fehérvérsejtek (a fertőzések leküzdésében segítenek) hiánya
- Súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget vagy szédülést okoz
- Súlyos allergiás reakció, amely az arc vagy a torok duzzanatát okozza
- Nehézlégzés vagy sípoló légzés
- Vérzés
- Vérzés történhet sérülés miatt az ízületbe, műtétet követően sebészeti bemetszésből, az injekció beszúrásának helyén vagy a kanül vénába történő bevezetésének helyén
- Vérzés az aranyerekből
- Fekély a gyomorban vagy a bélben (beleértve a nyelőcsőfekélyt is)
- Laboratóriumi vizsgálattal kimutatható kóros májfunkciós értékek

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pradaxát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Pradaxa bevont granulátum nedvességtől való védelme érdekében ne bontsa fel az első használatot megelőzően az alumíniumzacskót.

A bevont granulátum tasakjait, valamint a nedvességmegkötő anyagot tartalmazó alumíniumzacskó felnyitása után a gyógyszert 6 hónapon belül fel kell használni. A felbontott tasak nem tárolható, felbontás után azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pradaxa?

- A kapszula hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 20 mg bevont granulátum tartalma 20 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- A készítmény hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 30 mg bevont granulátum tartalma 30 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- A készítmény hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 40 mg bevont granulátum tartalma 40 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- A készítmény hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 50 mg bevont granulátum tartalma 50 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- A készítmény hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 110 mg bevont granulátum tartalma 110 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- A készítmény hatóanyaga a dabigatrán. A Pradaxa 150 mg bevont granulátum tartalma 150 mg dabigatrán-etexilát bevont granulátum tasakonként (mezilát formában).
- Egyéb összetevők: borkősav, arabmézga, hipromellóz, dimetikon 350, talkum és hidroxipropilcellulóz.

Milyen a Pradaxa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Pradaxa bevont granulátum tasakja sárgás bevont granulátumot tartalmaz.

A gyógyszer minden csomagja egy alumíniumzacskót tartalmaz, amelyben 60 darab ezüstsínű alumíniumtasak található, benne a Pradaxa bevont granulátum, továbbá egy nedvességmegkötő anyag („DO NOT EAT” felirattal és piktogrammal, valamint „SILICA GEL” felirattal).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

A Pradaxa bevont granulátumot

- ne adja be fecskendőn vagy tápláló tubuson át.
- csak az alábbiakban feltüntetett pépes ételekkel vagy almalével adja be.

A Pradaxa bevont granulátumot pépes étellel vagy almalével adja be. Az utasítások alább olvashatók, az A) rész a pépes ételekre, a B) rész az almalére vonatkozik.

Az elkészített gyógyszert étkezés előtt kell beadni annak érdekében, hogy a beteg a teljes adagot elfogyassza.

Az elkészített gyógyszert összekeverés után közvetlenül vagy 30 percen belül adja be a betegnek. Ne adja be a gyógyszert, ha az több mint 30 percig érintkezett az étellel vagy az almalével.

Ha az elkészített gyógyszert nem fogyasztja el teljes egészében a beteg, ne adjon neki egy második adagot, várja meg a következő beadás idejét.

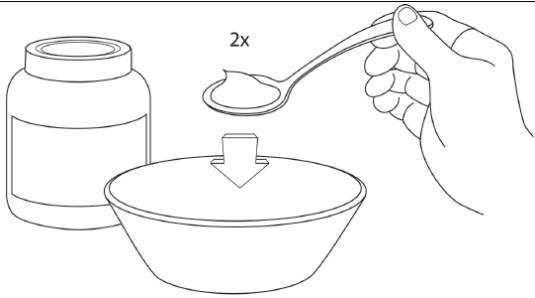
A) A Pradaxa bevont granulátum beadása pépes ételekkel

Az ételnek szobahőmérsékletűnek kell lennie, mielőtt összekeveri a bevont granulátummal. A gyógyszer az alábbi pépes ételek valamelyikével adható be:

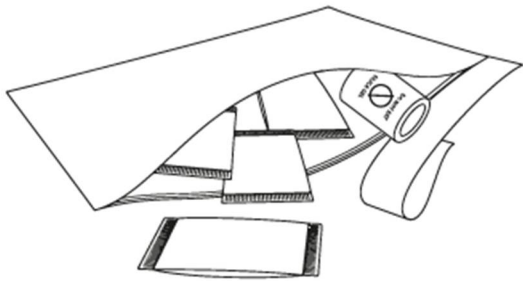
- Répapüré
- Almaszósz (az almalére vonatkozó leírást lásd a B) részben)
- Banánpüré

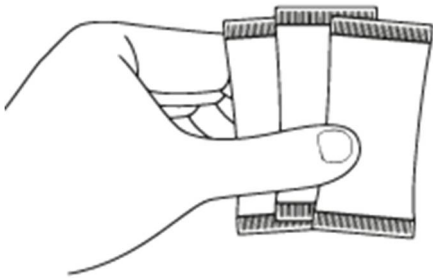
Ne használjon tejtermékeket tartalmazó pépes ételeket.

1. lépés – Készítse elő a csészét vagy tálalt

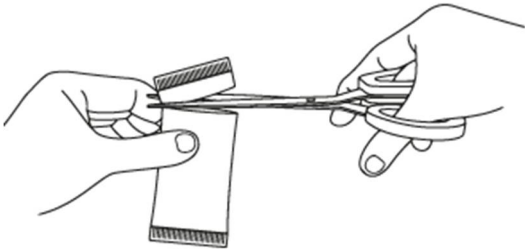
• Tegyen két teáskanál pépes ételt egy kis csészébe vagy tálba.	
---	--

2. lépés – Gyűjtse össze a tasako(ka)t

• Az első felnyitáskor nyissa ki az ezüstszerű alumíniumzacskót úgy, hogy ollóval felvágja a tetejét. Az alumíniumzacskó 60 ezüstszerű tasakot (gyógyszer), valamint egy nedvességmegkötő anyagot tartalmaz, amelyen a „DO NOT EAT” felirat és piktogram, valamint a „SILICA GEL” felirat látható.	
--	--

• Ne nyissa fel és ne egye meg a nedvességmegkötő anyagot.	 NE EGYE MEG NEDVESSÉGMEGKÖTŐ ANYAG
• Vegye ki a szükséges számú Pradaxa bevont granulátumot tartalmazó tasakot a felírt adagnak megfelelően. • A nem használt tasakokat helyezze vissza az alumíniumzacskóba.	

3. lépés – Nyissa fel a tasako(ka)t

• Fogja meg a Pradaxa bevont granulátum tasakját. • Ütögesse a tasakot az asztalhoz, hogy a tartalma leüljön az aljára. • Tartsa a tasakot álló helyzetben. • Vágja le ollóval a tasak tetejét.	
--	---

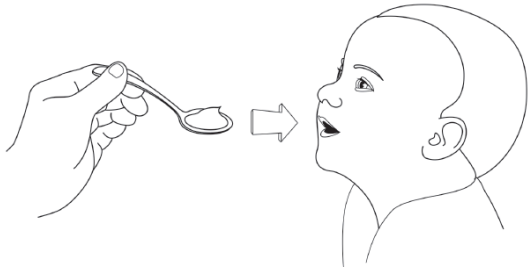
4. lépés – Öntse ki a tasak(ok) tartalmát

• Öntse bele a tasak teljes tartalmát a kis csészébe vagy tálba, amelyben a pépes étel található. • Ha egynél több tasakra van szükség, ismétlje meg a 3. és 4. lépést.	
--	--

5. lépés – Keverje meg a pépes ételt a bevont granulátum bekeveréséhez

Keverje meg a pépes ételt az etetőkanállal, hogy alaposan összekeveredjen a bevont granulátum és a pépes étel.	
--	--

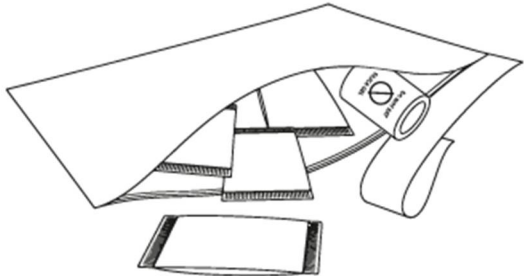
6. lépés – Etesse meg a pépes ételt

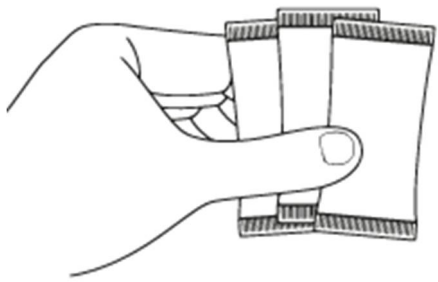
- Azonnal etesse meg a beteggel a bevont granulátumot tartalmazó pépes ételt az etetőkanál segítségével. - Győződjön meg arról, hogy a pépes étel teljes mennyisége elfogyott.	
---	--

B) A Pradaxa bevont granulátum beadása almalevel

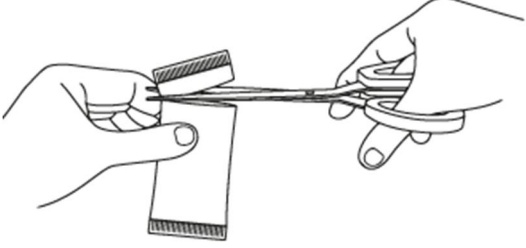
1. lépés – Készítsen elő a következő lépés előtt egy csésze almalevet

2. lépés – Gyűjtse össze a tasako(ka)t

Az első felnyitáskor nyissa ki az ezüstszínű alumíniumzacskót úgy, hogy ollóval felvágja a tetejét. Az alumíniumzacskó 60 ezüstszínű tasakot (gyógyszer), valamint egy nedvességmegkötő anyagot tartalmaz, amelyen a „DO NOT EAT” felirat és piktogram, valamint a „SILICA GEL” felirat látható.	
Ne nyissa fel és ne fogyassza el a nedvességmegkötő anyagot.	 NE EGYE MEG NEDVESSÉGMEGKÖTŐ ANYAG

• Vegye ki a szükséges számú Pradaxa bevont granulátumot tartalmazó tasakot a felírt adagnak megfelelően. • A nem használt tasakokat helyezze vissza az alumíniumzacskóba.	
---	--

3. lépés – Nyissa fel a tasako(ka)t

• Fogja meg a Pradaxa bevont granulátum tasakját. • Ütögesse a tasakot az asztalhoz, hogy a tartalma leüljön az aljára. • Tartsa a tasakot álló helyzetben. • Vágja le ollóval a tasak tetejét.	
--	--

4. lépés – Adja be a Pradaxa bevont granulátumot az almalével

- Juttassa az összes bevont granulátumot a tasakból a gyermek szájába az etetőkanál segítségével, és kínálja meg a gyermeket annyi almalével, amennyi a bevont granulátum lenyeléséhez szükséges.
- Vizsgálja meg a gyermek száját, hogy meggyőződjön arról, hogy az összes granulátumot lenyelte.
- Opcionális lehetőség: Ha a Pradaxa bevont granulátumot bekeveri az almalébe, egy csészében, akkor egy kis mennyiségű almalével kezdje (amelyről feltételezhető, hogy a gyermeke teljesen megissza), és győződjön meg a bevont granulátum teljes bevételéről. Ha a bevont granulátum egy része a csészébe ragad, adjon hozzá még egy kis almalevet, és azt is adja be a gyermekének. Addig ismételje, amíg már nincs bevont granulátum a csészéhez ragadva.

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA [a Pradaxa 75 mg / 110 mg / 150 mg kapszulához]

Pradaxa® kapszula
dabigatrán-etexilát

- Önnek/A gondozónak mindig magánál kell tartania a figyelmeztető kártyát
- Győződjön meg arról, hogy a legfrissebb változatot használja!

[xxxx 20xx]
[Boehringer Ingelheim logo]

Kedves Betegünk/gyermekek és serdülők Gondozója!

A kezelőorvos Önnél/gyermekénél Pradaxa®-kezelést kezdett. Annak érdekében, hogy a Pradaxát® biztonságosan használja, kérjük, vegye figyelembe a betegtájékoztatóban található fontos információkat!

Mivel ez a figyelmeztető kártya fontos információkat tartalmaz az Ön/gyermek kezelése kapcsolatban, mindig tartsa magánál/gyermekénél, hogy tájékoztathassa az egészségügyi szakembereket a Pradaxa® szedéséről!

[Pradaxa logo]

Pradaxa® információk a betegek/gyermekek és serdülők gondozója számára

Az Ön/gyermek kezelése kapcsolatban információk

- A Pradaxa® vérhígító. A létrejött vérrögök kezelésére és a veszélyes vérrögök kialakulásának megakadályozására szolgál.
- A Pradaxa® szedése során kövesse az Ön/gyermek kezelőorvosának utasításait! Ne hagyjon ki egyetlen adagot sem, és a Pradaxa® szedését ne hagyja abba az Ön/gyermek kezelőorvosa utasítása nélkül!
- Feltétlenül tájékoztassa az Ön/gyermek kezelőorvosát a jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről.
- Műtét vagy invazív beavatkozás előtt tájékoztassa a kezelőorvost arról, hogy Ön/gyermek Pradaxát® szed!
- A Pradaxa® kapszula bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is. A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. Nem szabad összetörni vagy szétrágni a kapszulát, és nem szabad kiüríteni a töltetét a kapszulából.

Mikor forduljon orvoshoz?

- A Pradaxa® szedése fokozhatja a vérzés kockázatát. Azonnal beszéljen az Ön/gyermek kezelőorvosával, ha a vérzés bármilyen jelét és tünetét tapasztalja magán/a gyermekénél, például: duzzadás, rosszullet, szokatlan fájdalom vagy fejfájás, szédülés, sápadtság, gyengeség, szokatlan bőrbevérzés, orrvérzés, ínyvérzés, szokatlanul hosszúan vérző vágás, rendellenes menstruációs vérzés, hüvelyi vérzés, rózsaszín vagy barna vér a vizeletben, vörös/fekete színű széklet, vér felköhögése, vér vagy kávézaccszerű anyag hányása.
- Ha Ön/gyermek elesik, illetve megsérül – különös tekintettel az olyan esetekre, amikor a fejét üti meg – azonnal kérjen orvosi segítséget!
- A Pradaxa® szedését ne hagyja abba az Ön/gyermek kezelőorvosa utasítása nélkül akkor sem, ha gyomorégés, hányinger, hányás, hasi diszkomfort, puffadás vagy felső hasi fájdalom lép fel.

Pradaxa® információk egészségügyi szakemberek számára

- A Pradaxa® (direkt thrombin-gátló) orális antikoaguláns.
- Lehetséges, hogy műtét vagy más invazív beavatkozás esetén a Pradaxát® előzetesen le kell állítani
- Súlyos (major) vérzéses esemény esetén a Pradaxa® szedését azonnal abba kell hagyni.
- Specifikus antidótum (idarucizumab) áll rendelkezésre felnőttek számára. A specifikus antagonisták (idarucizumab) hatásosságát és biztonságosságát nem határozták meg a gyermekeknél és serdülőknél. A Pradaxa® alvadást gátló hatásának visszafordítására vonatkozó

- tanácsok részleteiért lásd a Pradaxa® és az idarucizumab Alkalmazási előírását.
- A Pradaxa® döntően a vesén keresztül ürül: fenn kell tartani a megfelelő diurézist. A Pradaxa® dializálható.

Kérjük, szíveskedjen kitölteni a következő részt, vagy kérje meg erre az Ön/gyermeke kezelőorvosát!

A beteg adatai

A beteg neve

Születési idő

Az antikoagulálás indikációja

A Pradaxa® dózisa

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA

Pradaxa® bevont granulátum
dabigatrán-etexilát

- A kártyát a gondozónak vagy a betegnek állandóan magánál kell tartania
- Győződjön meg arról, hogy a legfrissebb változatot használja!

[xxxx 20xx]
[Boehringer Ingelheim logo]

Kedves Gondozó!

A kezelőorvos gyermekénél Pradaxa®-kezelést kezdett. Annak érdekében, hogy a Pradaxát® biztonságosan használja, kérjük, vegye figyelembe a betegtájékoztatóban található fontos információkat!

Mivel ez a figyelmeztető kártya fontos információkat tartalmaz a gyermeke kezelésével kapcsolatban, mindig tartsa magánál vagy gyermekénél, hogy tájékoztathassa az egészségügyi szakembereket a Pradaxa® szedéséről!

[Pradaxa logo]

Pradaxa® információk a gondozók számára

A gyermeke kezelésével kapcsolatos információk

- A Pradaxa® vérhígító. A meglévő vérrögök kezelésére és a veszélyes vérrögök kialakulásának megakadályozására szolgál.
- A Pradaxa® alkalmazása során kövesse gyermeke kezelőorvosának utasításait! Mindig adja be a felírt adagot, ne hagyjon ki egyetlen adagot sem, és a Pradaxa® adását ne hagyja abba gyermeke kezelőorvosa utasítása nélkül!
- Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát a gyermeke jelenleg szedett egyéb gyógyszereiről.
- Műtét vagy invazív beavatkozás előtt tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát arról, hogy gyermeke Pradaxát® szed.
- A Pradaxa® bevont granulátumot pépes étellel vagy almalével kell beadni a betegtájékoztatóban lévő, alkalmazásra vonatkozó utasítások szerint. Ne használjon tejtermékeket tartalmazó pépes ételeket. Ne adja be a Pradaxa® bevont granulátumot fecskendőn vagy tápláló tubuson át.

Mikor forduljon orvoshoz?

- A Pradaxa® szedése fokozhatja a vérzés kockázatát. Azonnal beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha a vérzés bármilyen jelét és tünetét tapasztalja a gyermekénél, például: duzzadás, rosszullet, szokatlan fájdalom vagy fejfájás, szédülés, sápadtság, gyengeség, szokatlan bőrbevérzés, orrvérzés, ínyvérzés, szokatlanul hosszúan vérző vágás, rendellenes menstruációs vérzés, hüvelyi vérzés, rózsaszín vagy barna vér a vizeletben, vörös/fekete színű széklet, vér felköhögése, vér vagy kávézaccszerű anyag hányása.
- Ha gyermeke elesik, illetve megsérül – különös tekintettel az olyan esetekre, amikor a fejét üti meg – azonnal kérjen orvosi segítséget!
- A Pradaxa® adását ne hagyja abba a gyermeke kezelőorvosa utasítása nélkül akkor sem, ha gyomorégés, hányinger, hányás, hasi diszkomfort, puffadás vagy felső hasi fájdalom lép fel.

Pradaxa® információk egészségügyi szakemberek számára

- A Pradaxa® (direkt thrombin-gátló) orális antikoaguláns.
- Lehetséges, hogy műtét vagy más invazív beavatkozás esetén a Pradaxát® előzetesen le kell állítani.
- Súlyos (major) vérzéses esemény esetén a Pradaxa® szedését azonnal abba kell hagyni.
- A Pradaxa® döntően a vesén keresztül ürül: fenn kell tartani a megfelelő diurézist. A Pradaxa®

dializálható. Lásd az Alkalmazási előírást.

Kérjük, szíveskedjen kitölteni a következő részt, vagy kérje meg erre gyermeke kezelőorvosát!

A beteg adatai

A beteg neve

Születési idő

Az antikoagulálás indikációja

A Pradaxa® dózisa