

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule z belim, neprozornim pokrovčkom in belim neprozornim telesom, velikosti 2 (približno 18 × 6 mm), napolnjene z rumenkastimi peletami. Na pokrovčku kapsule je vtisnjen znak podjetja Boehringer Ingelheim, na njenem telesu pa oznaka »R75«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarno preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od časa, ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano, do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri menjavanju oblike zdravila bo morda treba spremeniti predpisani odmerek. Odmerek, naveden v ustrezni preglednici za odmerjanje za določeno obliko zdravila, je treba predpisati glede na telesno maso in starost otroka.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji

	Začetek zdravljenja na dan operacije, 1-4 ure po opravljeni operaciji	Vzdrževalni odmerek, ki se začne prvi dan po operaciji	Trajanje vzdrževalnega odmerka
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolena	ena kapsula po 110 mg dabigatraneteksilata	220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 110 mg	10 dni
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka			28-35 dni
<u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u>			
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	ena kapsula po 75 mg dabigatraneteksilata	150 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 75 mg	10 dni (pri vstavitvi umetnega kolena) ali
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil*, amjodaron, kinidin			28-35 dni (pri vstavitvi umetnega kolka)
Bolniki, stari 75 let ali starejši			

*Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, glejte poglavje Posebne skupine bolnikov.

Če pri eni ali drugi operaciji ni zagotovljena hemostaza, moramo zdravljenje odložiti. Če zdravljenja ne uvedemo na dan operacije, ga moramo začeti z 2 kapsulama 1-krat na dan.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je ledvična okvara pri tej starostni skupini pogosta:

- Delovanje ledvic je treba na podlagi izračuna kreatininskega očistka (CrCl) oceniti pred začetkom zdravljenja z dabigatraneteksilatom, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro (tj. CrCl < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).
- Delovanje ledvic je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min) je treba oceniti po Cockcroft-Gaultovi metodi.

Izpuščeni odmerki

Priporočeno je nadaljevati z jemanjem preostalih dnevnih odmerkov dabigatraneteksilata naslednji dan ob isti uri.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri njih razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 24 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilatom:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Za uporabo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Sočasna uporaba dabigatraneteksilata z blagimi do zmernimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp), to so amjodaron, kinidin ali verapamil

Odmerek je treba zmanjšati, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5). V tej situaciji je treba dabigatraneteksilat in našeta zdravila jemati hkrati.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 75 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih > 75 let je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Telesna masa

S priporočenim odmerjanjem je zelo malo kliničnih izkušenj pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg ali večjo od 110 kg. Glede na razpoložljive klinične in kinetične podatke odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2), priporočeno pa je natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Spol

Odmerek ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dabigatraneteksilat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba zdravljenje uvesti po predhodnem zdravljenju.

Kapsule dabigatraneteksilata je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek kapsul dabigatraneteksilata temelji na telesni masi in starosti bolnika, kot je prikazano v preglednici 2. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno

maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v preglednici odmerjanja, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Preglednica 2: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do < 13	od 8 do < 9	75	150
od 13 do < 16	od 8 do < 11	110	220
od 16 do < 21	od 8 do < 14	110	220
od 21 do < 26	od 8 do < 16	150	300
od 26 do < 31	od 8 do < 18	150	300
od 31 do < 41	od 8 do < 18	185	370
od 41 do < 51	od 8 do < 18	220	440
od 51 do < 61	od 8 do < 18	260	520
od 61 do < 71	od 8 do < 18	300	600
od 71 do < 81	od 8 do < 18	300	600
> 81	od 10 do < 18	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

300 mg: dve 150-mg kapsuli ali
štiri 75-mg kapsule
260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali
ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
220 mg: dve 110-mg kapsuli
185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
150 mg: ena 150-mg kapsula ali
dve 75-mg kapsuli

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo, uporabljeno za oceno kreatinina, je treba preveriti pri lokalnem laboratoriju).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolnike z eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² je treba zdraviti z odmerkom v skladu s preglednico 2.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati delovanje ledvic.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo in tveganjem individualno prilagoditi.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti. Nikoli se za nadomestitev izpuščenega odmerka ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri bolniku razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K:

Pri bolnikih je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bo ocena učinka antagonista vitamina K z meritvijo INR merodajna šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR interpretirati previdno.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je $INR < 2,0$.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Kapsule je možno jemati s hrano ali brez hrane. Kapsule je treba pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

Bolnike je treba poučiti, da kapsul ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($CrCl < 30$ ml/min) pri odraslih bolnikih,
- $eGFR < 50$ ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. To lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, rivaroksabana, apiksaban itd.), razen v določenih primerih. Ti so zamenjava antikoagulantne terapije (glejte poglavje 4.2), kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.5);
- jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje;
- sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo

- glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5);
- umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem krvavitve ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjenem padcu hemoglobina in/ali hematokrita ali znižanju krvnega tlaka je treba iskati mesto krvavitve.

Za ukrepanje pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah, ko je treba antikoagulacijski učinek dabigatrana hitro izničiti, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina idarucizumab. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo. Pri odraslih bolnikih so druge možnosti sveža polna kri ali sveža zamrznjena plazma, koncentriranje koagulacijskih faktorjev (aktivirano ali neaktivirano), rekombinantni faktor VIIa ali trombocitni koncentraciji (glejte tudi poglavje 4.9).

Uporaba zaviralcev agregacije trombocitov, kot sta klopido­grel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), kot tudi prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa, povečujejo tveganje za krvavitev v prebavilih.

Dejavniki tveganja

V preglednici 3 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Preglednica 3: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> - zmerna ledvična okvara pri odraslih bolnikih (30-50 ml/min CrCl) - močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5) - sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp (npr. amjodarona, verapamila, kinidina in ticagrelorja; glejte poglavje 4.5) <u>Manj pomembni:</u> - majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	- ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopido­grel - NSAR - SSRI ali SNRI - druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitev	- prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi - trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov - nedavna biopsija, večja poškodba - bakterijski endokarditis - ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

O odraslih bolnikih s telesno maso pod 50 kg je malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali,

vendar lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

Pri poškodbah, bolezenskih stanjih, postopkih in/ali zdravljenju z zdravili (kot so NSAR, antitrombotiki, SSRI in SNRI, glejte poglavje 4.5), ki pomembno povečajo nevarnost večje krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganja za krvavitve.

Za pediatrične bolnike z dejavniki tveganja, vključno z bolniki z aktivnim meningitisom, encefalitisom in znotrajlobanjskim abscesom (glejte poglavje 5.1), je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih dabigatraneteksilat uvedemo le, če je pričakovana korist večja od tveganja za krvavitve.

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 3). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amjodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitve priporočamo pozorno spremljanje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z NSAR (glejte poglavje 4.5).

Začasna prekinitev jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved, morajo dabigatraneteksilat prenehati jemati (glejte tudi poglavje 4.3).

Če se pojavi huda krvavitev, moramo zdravljenje ukiniti, preiskati izvor krvavitve in presoditi o morebitni uporabi specifične protitrombocitne (idarucizumab) pri odraslih bolnikih. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Uporaba zaviralcev protonske črpalke

Za preprečevanje krvavitve iz prebavil je smotno presoditi o uporabi zaviralca protonske črpalke. V primeru pediatričnih bolnikov je treba upoštevati lokalna priporočila iz informacij o zdravilu za zaviralce protonske črpalke.

Laboratorijski parametri za koagulacijo

Čeprav pri uporabi tega zdravila na splošno ni treba rutinsko spremljati antikoagulacije, je merjenje dabigatranovega antikoagulacijskega učinka lahko v pomoč pri odkrivanju prevelike izpostavljenosti dabigatranu, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja.

Koristne podatke je možno pridobiti z razredčitvenim preskusom za določanje trombinskega časa (dTT – diluted thrombin time), ekarinskim časom koagulacije (EKT) in aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (aPTČ), vendar je treba njihove rezultate razlagati previdno zaradi variabilnosti med testi (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatraneteksilatom, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Preglednica 4 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko

kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 4: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitev

Preskus (najnižja vrednost)	Prag
dTT [ng/ml]	> 67
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	ni podatkov
aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 1,3
INR	ga ne določamo

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

O uporabi fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je treba presoditi, če bolnikove vrednosti dTT, EKT ali aPTČ niso večje od zgornje meje normalne vrednosti glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatraneteksilat, obstaja med kirurškimi posegi ali invazivnimi postopki povečano tveganje krvavitve. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Če zdravljenje zaradi posega začasno prekinemo, sta potrebna previdnost in zagotovljeno spremljanje antikoagulacijskega učinka. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se lahko podaljša dabigatranov očistek (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pred vsakim postopkom. V teh primerih lahko s koagulacijskim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1) preverimo, ali je hemostaza še neustrezna.

Nujna operacija ali nujni posegi

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Za hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Po izničenju učinka dabigatrana so bolniki izpostavljeni tveganju za trombotične dogodke, ki jih lahko povzroči njihova osnovna bolezen. Dabigatraneteksilat lahko bolnik ponovno prejme 24 ur po dajanju idarucizumaba, če je njegovo klinično stanje stabilno in je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Kadar je možno, je treba operacijo oziroma intervencijo odložiti, dokler od zadnjega odmerka ne poteče najmanj 12 ur. Če operacije ni mogoče odložiti, lahko obstaja povečano tveganje krvavitve. O tem tveganju krvavitve je treba presoditi glede na nujnost intervencije.

Načrtovana operacija

Kadar je možno, je treba dabigatraneteksilat ukiniti najmanj 24 ur pred invazivnim ali kirurškim posegom. Pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve in pri velikih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

V preglednici 5 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 5: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min)	Ocenjena razpolovna doba (ure)	Dabigatraneteksilat je treba ukiniti pred načrtovanim kirurškim posegom	
		Veliko tveganje krvavitve ali večja operacija	Standardno tveganje
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 ur pred
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 dni pred	1 do 2 dni pred
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni pred	2 do 3 dni pred (> 48 ur)

Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 6.

Preglednica 6: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Ukiniti dabigatran pred načrtovanim kirurškim posegom
> 80	24 ur pred
50-80	2 dni pred
< 50	Teh bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Pri postopkih, kot je spinalna anestezija, je potrebna popolna hemostazna funkcija.

Tveganje za spinalni ali epiduralni hematoma je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po odstranitvi katetra morata pred prvim odmerkom dabigatraneteksilata preteči najmanj 2 uri. Bolnike je treba pogosto spremljati, da bi odkrili nevrološke znake in simptome spinalnih ali epiduralnih hematomov.

Pooperativno obdobje

Dabigatraneteksilat moramo po invazivnem postopku ali kirurškem posegu ponovno uvesti takoj, ko nam klinične razmere omogočajo in je vzpostavljena primerna hemostaza.

Bolnike, ki jih ogroža krvavitev ali pri katerih obstaja nevarnost prevelike izpostavljenosti, predvsem tiste z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte tudi preglednico 3), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z velikim tveganjem umrljivosti med operacijo in intrinzičnimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke

O učinkovitosti in varnosti dabigatraneteksilata pri teh bolnikih je malo podatkov, zato jih je treba zdraviti previdno.

Operacija kolčnega zloma

O uporabi dabigatraneteksilata pri bolnikih z operacijo kolčnega zloma ni podatkov, zato zdravljenja ne priporočamo.

Jetrna okvara

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so izključili iz glavnih preskušanj. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi

lahko vplivala na preživetje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Interakcija z induktorji P-gp

Pri sočasnem dajanju induktorjev P-gp je pričakovano zmanjšanje koncentracije dabigatrana v plazmi in se jih je treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z dabigatraneteksilatom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Bolniki z aktivnim rakom (pediatrični bolniki z VTE)

O učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih z aktivnim rakom je na voljo malo podatkov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih zelo specifičnih pediatričnih bolnikih, npr. bolnikih z boleznijo tankega črevesa, pri kateri je lahko prizadeta absorpcija, je treba razmisliti o uporabi antikoagulant, ki se daje parenteralno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenašalcem povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 7) predvidoma poveča koncentracijo dabigatrana v plazmi.

Če ni posebej opisano drugače, je treba sočasno dajanje dabigatrana in močnih zaviralcev P-gp natančno klinično spremljati (zaradi odkrivanja znakov krvavitve ali anemije). V kombinaciji z nekaterimi zaviralci P-gp so lahko potrebna zmanjšanja odmerkov (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

Preglednica 7: S prenašalcem povezane interakcije

<u>Zaviralci P-gp</u>	
<i>Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)</i>	
Ketokonazol	Enkratni peroralni odmerek ketokonazola po 400 mg je za 2,38-krat povečal skupni dabigatranov $AUC_{0-\infty}$ in za 2,35-krat C_{max} . Po večkrat ponovljenem peroralnem odmerku po 400 mg enkrat na dan pa sta se vrednosti povečali za 2,53-krat oz. 2,49-krat.
Dronedaron	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in dronedarona sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} dabigatrana povečali približno 2,4-krat oziroma 2,3-krat, po večkratnem dajanju po 400 mg dronedarona dvakrat na dan in približno 2,1-krat oziroma 1,9-krat po dajanju enkratnega odmerka po 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Na podlagi rezultatov <i>in vitro</i> se lahko pričakuje podoben učinek kot pri ketokonazolu.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Pokazalo se je, da sočasno dajanje dabigatraneteksilata s fiksno kombinacijo zaviralcev P-gp, glekaprevirja/pibrentasvirja, poveča izpostavljenost dabigatranu

	in lahko poveča tveganje za krvavitev.
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Takrolimus	Ugotovljeno je bilo, da je imel takrolimus <i>in vitro</i> podoben zaviralni učinek na P-gp, kot je bil opažen pri itrakonazolu in ciklosporinu. Dabigatraneteksilat skupaj s takrolimusom ni bil klinično raziskan. Toda manjše število kliničnih podatkov za drugi substrat P-gp (everolimus) kaže, da je zaviralni učinek na P-gp pri takrolimusu šibkejši od opaženega pri močnih zaviralcih P-gp.
<i>V primeru sočasne uporabe je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4)</i>	
Verapamil	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila, sta se dabigatranovi vrednosti $C_{\max}$ in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem dabigatraneteksilata ($C_{\max}$ se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje $C_{\max}$ za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje $C_{\max}$ za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat). Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije ($C_{\max}$ se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amjodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amjodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amjodarona in njegovega aktivnega presnovka DEA nista bistveno spremenila. AUC dabigatrana se je povečala za približno 1,6-krat, $C_{\max}$ pa za približno 1,5-krat. Zaradi amjodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amjodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Kinidin	Kinidin so dajali v odmerkih po 200 mg vsako drugo uro do skupnega odmerka 1000 mg. Dabigatraneteksilat so dajali dvakrat na dan 3 zaporedne dni, tretji dan s kinidinom ali brez njega. Dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ sta se med sočasnim dajanjem kinidina povprečno povečali za 1,53-krat oziroma 1,56-krat (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Klaritromicin	Ko so zdravim prostovoljcem dajali klaritromicin (500 mg 2-krat na dan) hkrati z dabigatraneteksilatom, se je AUC povečala za približno 1,19-krat, $C_{\max}$ pa za približno 1,15-krat.
Ticagrelor	Ko so enkratni odmerek dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom ticagrelorja po 180 mg, sta se AUC in $C_{\max}$ dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih ticagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, $C_{\max}$ in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg in dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatraneteksilata povečali, in sicer za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg dve uri po dajanju odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali manj, in sicer za 1,27-krat oziroma 1,23-krat. Takšno jemanje z zamikom je priporočeni način uporabe pri uvažanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom.

	Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerki) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<i><u>Induktorji P-gp</u></i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša dabigatranovo koncentracijo. Pri predhodnem dajanju preizkušane induktorja rifampicina v odmerkih po 600 mg enkrat na dan, 7 dni, sta se skupna najvišja koncentracija dabigatrana in izpostavljenost zmanjšala za 65,5 % oziroma 67 %. Indukcijski učinek se je zmanjšal, kar je povzročilo, da se je izpostavljenost dabigatranu do 7. dne po ukinitvi rifampicina približala referenčni izpostavljenosti. Po naslednjih sedmih dneh niso zasledili nadaljnjega povečanja biološke uporabnosti.
<i><u>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</u></i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<i><u>Substrat P-gp</u></i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulanti, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulanti (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran in sulfinpirazon (glejte poglavje 4.4).

NFH smemo dajati v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra ali med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 8: Medsebojno delovanje z antikoagulantmi in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v kliničnem preskušanju faze III, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom za preprečevanje možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY), tveganje krvavitve tako ob dajanju dabigatraneteksilata kot varfarina povečalo za približno 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASK	Sočasno jemanje ASK in 150 mg dabigatraneteksilata, dvakrat na dan, lahko poveča tveganje katere koli krvavitve z 12 % na 18 % pri odmerku po 81 mg ASK in na 24 % pri odmerkih po 325 mg ASK (glejte poglavje 4.4).
NMH	Sočasne uporabe NMH, kot je enoksaparin in dabigatraneteksilata, niso posebej raziskovali. Po prehodu s 3-dnevnega zdravljenja z enim odmerkom enoksaparina po 40 mg sc. na dan, je bila 24 ur po zadnjem odmerku enoksaparina izpostavljenost dabigatranu nekoliko manjša kot po dajanju samega dabigatraneteksilata (enkratnega odmerka po 220 mg). Aktivnost anti-FXa/FIIa je bila po dajanju dabigatraneteksilata ob predzdravljenju z enoksaparinom večja kot po zdravljenju s samim dabigatraneteksilatom. Menijo, da je bila to posledica prenosa učinka zdravljenja z enoksaparinom, ki velja za klinično nepomembno. Na druge antikoagulacijske teste, povezane z uporabo dabigatrana pa predzdravljenje z enoksaparinom ni pomembneje vplivalo.

Druga medsebojna delovanja**Preglednica 9: Druga medsebojna delovanja**

<u>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI in SNRI so povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah v III. fazi kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom glede preprečevanja možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY).
<u>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</u>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju zdravila Pradaxa in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z zdravilom Pradaxa v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost zdravila Pradaxa.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

Dabigatraneteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450 ter *in vitro* ne vplivata na encime človeškega citokroma P450. Zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili pri dabigatranu ne pričakujemo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Pradaxa pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Pradaxa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

V študijah na živalih se je učinek na plodnost samic pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Drugih učinkov na plodnost samic niso ugotovili. Ni bilo vpliva na plodnost samcev. Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso plodov in manjšo viabilnost zarodkov in plodov ter pogostnejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (po odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabigatraneteksilat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dabigatraneteksilat so ocenjevali v kliničnih preskušanjih pri skupno približno 64 000 bolnikih, od tega se je približno 35 000 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom.

V aktivno nadzorovanih preskušanjih zdravila pri preprečevanju VTE so 6684 bolnikov zdravili s 150 ali 220 mg dabigatraneteksilata na dan.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 14 % bolnikov. Pogostnost večjih krvavitev (tudi krvavitev iz rane) je manjša od 2 %.

V kliničnih študijah, sicer redko, se lahko pojavi večja ali huda krvavitev in ne glede na mesto krvavitve lahko povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 10 so navedeni neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 10: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
znižana raven hemoglobina	pogosti
anemija	občasni
znižana raven hematokrita	občasni
trombocitopenija	redki
nevtropenija	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
anafilaktična reakcija	redki
angioedem	redki
urtikarija	redki
izpuščaj	redki
pruritus	redki
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	redki
Žilne bolezni	
hematom	občasni
krvavitev rane	občasni
krvavitev	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	občasni
hemoptiza	redki
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	občasni
driska	občasni
navzea	občasni
bruhanje	občasni
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	redki
gastroezofagitis	redki
gastroezofagealna refluksna bolezen	redki
trebušna bolečina	redki
dispepsija	redki
disfagija	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	pogosti
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	občasni
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni

alopecija	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	občasni
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	redki
krvavitev na mestu vstavitve katetra	redki
krvav izloček	redki
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
hematom po postopku	občasni
krvavitev po postopku	občasni
izcedek po postopku	občasni
izcedek iz rane	občasni
krvavitev na mestu incizije	redki
pooperativna anemija	redki
Kirurški in drugi medicinski posegi	
drenaža rane	redki
drenaža po postopku	redki

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba dabigatraneteksilata povezana s povečanim tveganjem prikritih ali odkritih krvavitve iz katerega koli tkiva ali organa. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve in/ali anemije. V kliničnih preskušanjih so pogostejše opazili sluznične krvavitve (npr. iz prebavil, urogenitalnega sistema) med dolgotrajnim zdravljenjem z dabigatraneteksilatom, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikritih krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabelost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantni. Za odrasle bolnike je v primeru krvavitve, ki je ni mogoče nadzorovati, na voljo specifična protiučinkovina za dabigatran-idarucizumab (glejte poglavje 4.9).

V preglednici 11 je za različna odmerka navedeno število (%) bolnikov, ki so v dveh ključnih kliničnih študijah za indikacijo primarno preprečevanje VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena med zdravljenjem utrpeli neželeni učinek krvavitve.

Preglednica 11: Število (%) bolnikov, ki so imeli neželeni učinek v obliki krvavitve

	Dabigatraneteksilat 150 mg N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg N (%)	Enoksaparin N (%)
Zdravljeni	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Velika krvavitev	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Vse krvavitve	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Agranulocitoza in nevtropenija

V obdobju trženja po odobritvi dabigatraneteksilata so zelo redko poročali o agranulocitozi in nevtropeniji. O neželenih učinkih v obdobju trženja je poročano iz nedoločljive velikosti populacije, zato pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo določiti. Stopnja poročanja je bila ocenjena kot 7 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za agranulocitozo in 5 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za nevtropenijo.

Pediatrična populacija

Varnost dabigatraneteksilata pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh preskušanjih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatom zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enak varnostni profil kot pri odraslih.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 26 % pediatričnih bolnikov, ki so dabigatraneteksilat prejeli za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 12 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 12: Neželeni učinki

	Pogostnost
Organski sistem / prednostni izraz	zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost

Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Krvavitve

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika krvavitev in pri 75 bolnikih (22,9 %) manjša krvavitev. Pogostnost krvavitve je bila na splošno večja v najstarejši skupini (od 12 do < 18 let: 28,6 %) v primerjavi z mlajšima skupinama (od rojstva do < 2 let: 23,3 %; od 2 do < 12 let: 16,2 %). Velika ali huda krvavitev lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki dabigatraneteksilata, ki so večji od priporočenega odmerka, povečajo nevarnost krvavitve.

Pri sumu na preveliko odmerjanje lahko s koagulacijskimi testi določimo tveganje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1). S kalibriranim kvantitativnim testom dTT ali ponovljenimi meritvami dTT lahko napovemo čas, v katerem bo dosežena določena raven dabigatrana (glejte poglavje 5.1), tudi po uvajanju dodatnih ukrepov, na primer dialize.

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti. Ker se dabigatran pretežno izloča preko ledvic, moramo vzdrževati ustrezno diurezo. Zaradi majhne vezave na beljakovine je dabigatran mogoče dializirati, vendar je le malo kliničnih izkušenj, ki bi kazale na tovrstno uporabnost v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.2).

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Pri zapletih zaradi krvavitve moramo zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti in ugotoviti njen izvor. Glede na klinično situacijo naj zdravnik, ki je zdravilo predpisal, uvede ustrezno podporno zdravljenje, kot je kirurška hemostaza in nadomeščanje krvnega volumna.

V razmerah, ko je potrebno hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab), ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatrana. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne trombembolije. Po dajanju predlaganih koncentratov koagulacijskih faktorjev so lahko preskusi koagulacije nezanesljivi. Izvide preskusov je treba razlagati previdno. Kadar se pojavi trombocitopenija ali če je bolnik prejel dolgodelujoče antitrombotike, je treba presoditi tudi o uporabi trombocitnih koncentratov. Vse ukrepe simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

Glede na lokalne možnosti se je treba pri pojavu večje krvavitve posvetovati s specialistom za koagulacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE07

Mehanizem delovanja

Dabigatraneteksilat je predzdravilo v obliki majhne molekule, ki je brez farmakološkega učinka. Po peroralnem jemanju se hitro absorbira in pretvori v dabigatran s hidrolizo v plazmi in jetrih, ki jo katalizira esteraza. Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilen direktni zaviralec trombina in glavna učinkovina v plazmi.

Ker omogoča trombin (serinska proteaza) med koagulacijsko kaskado pretvorbo fibrinogena v fibrin, njegovo zaviranje prepreči razvoj tromba. Dabigatran zavira prosti trombin, na fibrin vezani trombin in agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin.

Farmakodinamični učinki

Študije na živalih *in vivo* ter *ex vivo* so na različnih živalskih modelih tromboze pokazale, da delujeta dabigatran po intravenskem in dabigatraneteksilat po peroralnem vnosu antitrombotično in antikoagulacijsko.

Študije faze II so pokazale, da je med plazemsko koncentracijo dabigatrana in stopnjo antikoagulacijskega učinka jasna korelacija. Dabigatran podaljša trombinski čas (TT – thrombin time), EKT in aPTČ.

Kalibrirani kvantitativni razredčitveni preskus za določanje trombinskega časa (dTT) daje oceno koncentracije dabigatrana v plazmi, ki jo lahko primerjamo s tovrstnimi pričakovanimi vrednostmi. Če je koncentracija dabigatrana pri kalibriranem preskusu dTT na meji ali pod mejo merljivosti, je treba presoditi o uporabi dodatnega koagulacijskega preskusa, na primer TT, EKT ali aPTČ.

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

Preskus za določanje aPTČ je zelo dostopen in daje približno oceno jakosti dabigatranovega antikoagulacijskega učinka. Toda občutljivost tega preskusa je omejena, zato zlasti pri velikih koncentracijah dabigatrana ni primeren za natančno količinsko določanje antikoagulacijskega učinka. Čeprav je treba visoke vrednosti aPTČ razlagati previdno, kaže visoka vrednost aPTČ pri bolniku na antikoagulacijo.

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 4), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (po 3. dnevu), izmerjene 2 uri po dajanju 220 mg dabigatraneteksilata, je bila 70,8 ng/ml, njen razpon pa je bil 35,2 do 162 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila) (glejte poglavje 4.4).

V namenski študiji, ki je zajela samo bolnike z zmerno ledvično okvaro (z očistkom kreatinina CrCl 30 do 50 ml/min), zdravljene z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg na dan, je povprečna geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala, znašala 47,5 ng/ml, v razponu od 29,6 do 72,2 ng/ml (v razponu od 25. do 75. percentila).

Pri bolnikih, ki so za preprečitev venske tromboze po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena prejeli 220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan, je bil:

- 90. percentil koncentracij dabigatrana v plazmi 67 ng/ml, izmerjen pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) (glejte poglavji 4.4 in 4.9);
- 90. percentil aPTČ pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) 51 sekund, kar naj bi bila 1,3-kratna zgornja meja normalne vrednosti.

EKT niso merili bolnikom, ki so prejeli za preprečitev venske tromboze po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena po 220 mg dabigatraneteksilata na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

Med belci, Afroameričani, hispani, Japonci in Kitajci ni bilo klinično pomembnih razlik.

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

V dveh velikih, randomiziranih, dvojno slepih preskušanjih za potrditev odmerka z vzporednima skupinama so bolniki po večji načrtovani ortopedski operaciji (v prvem preskušanju po vstavitvi umetnega kolena in v drugem umetnega kolka) prejeli 75 mg ali 110 mg dabigatraneteksilata 1 do 4 ure po posegu in nato 150 mg ali 220 mg enkrat na dan ob zagotovljeni hemostazi, ali enoksaparin po 40 mg na dan pred operacijo in nato vsak dan po njej.

V preskušanju RE-MODEL (vstavitev umetnega kolena) je zdravljenje trajalo 6 do 10 dni, v preskušanju RE-NOVATE (vstavitev umetnega kolka) pa 28 do 35 dni. Skupno število zdravljenih bolnikov je bilo 2076 (koleno) oziroma 3494 (kolka).

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek sestavljen opazovani dogodek, in sicer vsi venski trombembolični dogodki (tudi pljučna embolija (PE), proksimalna in distalna globoka venska tromboza (GVT), simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost iz vseh vzrokov. Sekundarni opazovani dogodek, ki velja za klinično pomembnejšega, je bil sestavljen opazovani dogodek, in sicer večji venski trombembolični dogodek (tudi pljučna embolija in proksimalna globoka venska tromboza, simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost, povezana z venskim trombemboličnim dogodkom.

Izsledki obeh študij so pokazali, da antitrombotični učinek 220 mg in 150 mg dabigatraneteksilata ni statistično manjši od učinka enoksaparina, če upoštevamo skupno pojavnost trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov. Točkovna ocena pogostnosti večjih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti v povezavi s trombemboličnim dogodkom je bila za odmere 150 mg nekoliko slabša kot pri enoksaparinu (preglednica 13). Pri odmerku 220 mg so bili izidi boljši, saj je bila točkovna ocena za večje trombembolične dogodke nekoliko boljša kot pri enoksaparinu (preglednica 13).

Srednja starost populacije bolnikov v študijah je bila > 65 let.

V kliničnih študijah faze III se podatki o učinkovitosti in varnosti pri moških in ženskah niso razlikovali.

V populaciji bolnikov v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE (5539 zdravljenih bolnikov) je imelo 51 % bolnikov sočasno hipertenzijo, 9 % sladkorno bolezen, 9 % koronarno arterijsko bolezen in 20 % vensko insuficienco v anamnezi. Nobena od naštetih bolezni ni vplivala na učinkovitost dabigatrana pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov ali stopnjo krvavitve.

Podatki o venskih trombemboličnih dogodkih in z njimi povezani umrljivosti so bili homogeni glede na primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Navedeni so v preglednici 13.

Podatki o opazovanem dogodku skupna pogostnost venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov so navedeni v preglednici 14.

Podatki o opazovanem dogodku večje krvavitve so v preglednici 15.

Preglednica 13: Analiza hujše VTE in z VTE povezane umrljivosti med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	909	888	917
Pojavnost (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,78	1,09	
95 % IZ	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Pojavnost (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,73	1,08	
95 % IZ	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Preglednica 14: Analiza skupne pogostnosti venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	880	874	897
Pojavnost (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,9	1,28	
95 % IZ	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Pojavnost (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,97	1,07	
95 % IZ	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Preglednica 15: Večji dogodki s krvavitvijo pri zdravljenju v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg	Dabigatraneteksilat 150 mg	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
Zdravljeni bolniki N	1146	1163	1154
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Zdravljeni bolniki N	679	703	694
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Klinične študije o preprečevanju trombembolije pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami

V študiji II. faze so dabigatraneteksilat in varfarin preverili pri skupno 252 bolnikih z nedavno

operativno vstavitvijo umetne srčne zaklopke (med bivanjem v bolnišnici) in pri bolnikih, ki so jim umetno srčno zaklopko vstavili pred več kot tremi meseci. V primerjavi z varfarinom so pri dabigatraneteksilatu opazili več trombemboličnih dogodkov (predvsem možganskih kapi in simptomatskih/ asimptomatskih tromboz povezanih z vstavitvijo umetne zaklopke) in krvavitev. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri velikih krvavitvah prevladovali hemoragični perikardialni izlivi, zlasti pri bolnikih, ki so dabigatraneteksilat začeli uporabljati zgodaj (to je 3. dan) po operativni vstavitvi umetne srčne zaklopke (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pradaxa za vse podskupine pediatrične populacije za trombembolične dogodke za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2: 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom in 90 bolnikov v skladu s SN (1 randomiziran bolnik se ni zdravil). 168 bolnikov je bilo starih od 12 do manj kot 18 let, 64 bolnikov od 2 do manj kot 12 let, 35 bolnikov pa je bilo mlajših od 2 let. Od 267 randomiziranih bolnikov je 81 bolnikov (45,8 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 38 bolnikov (42,2 %) v skupini, ki je prejela SN, izpolnjevalo merila za sestavljeni primarni opazovani dogodek (popolna raztopitev tromba, odsotnost ponovitve VTE in odsotnost umrljivosti, povezane z VTE). Zadevna razlika v stopnjah je pokazala neinferiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s SN. Skladne rezultate so na splošno opazili tudi v podskupinah: ni bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let. O ocenjenih velikih krvavitvah so poročali pri 4 bolnikih (2,3 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 2 bolnikih (2,2 %) v skupini, ki je prejela SN. V časih do prve večje krvavitve ni bilo statistično pomembne razlike. Pri 38 bolnikih (21,6 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 22 bolnikih (24,4 %) v skupini, ki je prejela SN, se je pojavila ocenjena krvavitev katere koli kategorije, večina pa je bila kategorizirana kot manjša krvavitev. O sestavljenem opazovanem dogodku ocenjene večje krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-večje (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja

po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, večje in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje.

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se dabigatraneteksilat hitro in povsem pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Cepitev predzdravila dabigatraneteksilata s hidrolizo, ki jo katalizira esteraza, v aktivno učinkovino dabigatran, je prevladujoča presnovna reakcija. Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je bila po peroralni uporabi zdravila Pradaxa približno 6,5 %.

Po peroralni uporabi zdravila Pradaxa pri zdravih prostovoljcih je za farmakokinetiko dabigatrana v plazmi značilno hitro povečanje njegove koncentracije v plazmi – $C_{\max}$ doseže med 0,5 in 2,0 ure po aplikaciji.

Absorpcija

Študija, v kateri so ocenjevali pooperativno absorpcijo dabigatraneteksilata, je 1 do 3 ure po operaciji pokazala razmeroma počasno absorpcijo v primerjavi s podatki za zdrave prostovoljce; profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa pa je bil enakomeren in brez vrhov koncentracij v plazmi. Koncentracije v plazmi so največje 6 ur po aplikaciji v pooperativnem obdobju, kar je posledica pridruženih dejavnikov, kot so anestezija, pareza prebavil in kirurški učinki in ni povezano s peroralno obliko zdravila. Naslednja študija pa je pokazala, da je absorpcija običajno upočasnjena in zakasnjena le na dan operacije. Naslednje dni se dabigatran hitro absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi 2 uri po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dabigatraneteksilata, toda za 2 uri podaljša čas do največje koncentracije v plazmi.

Vrednosti $C_{\max}$ in AUC sta bili sorazmerni z velikostjo odmerka.

Pri peroralnem jemanju se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz hidroksipropilmetilceluloze (HPMC). Da ne bi prišlo do nenamernega povečanja biološke uporabnosti dabigatraneteksilata, morajo biti kapsule z ovajem iz HPMC v klinični rabi vedno neoporečne (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Opazili so, da je pri človeku vezava dabigatrana na beljakovine v plazmi majhna (34 do 35 %) in neodvisna od koncentracije. Volumen porazdelitve dabigatrana, ki je 60 do 70 l, je bil večji od volumna skupne vode v telesu, kar kaže na zmerno porazdelitev dabigatrana v tkivih.

Biotransformacija

Presnavljanje in izločanje dabigatrana so raziskovali po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega dabigatrana pri zdravih moških. Po intravenskem odmerku se je radioaktivno označen dabigatran pretežno izločal s sečem (85 %). Z blatom se je izločilo 6 % odmerka. Skupno se je 88 do 94 % radioaktivnega odmerka izločilo v 168 urah po odmerku.

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoeksponentno zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 16.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

V študijah faze I je izpostavljenost (AUC) dabigatranu po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri odraslih prostovoljcih z zmerno ledvično insuficienco (CrCl med 30 in 50 ml/min) približno 2,7-krat večja kot pri osebah brez ledvične insuficienice.

Pri majhnem številu odraslih prostovoljcev s hudo ledvično insuficienco (CrCl 10 do 30 ml/min) je bila izpostavljenost (AUC) dabigatranu približno 6-krat večja in njegova razpolovna doba približno 2-krat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficienice (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preglednica 16: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim ledvičnim delovanjem

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 - ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 - ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo ledvično okvaro (opredeljeno kot očistek kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min), ki so prejeli 75 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Pri takšnem režimu zdravljenja je geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije, ki je izmerjena tik pred dajanjem naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

Očistek dabigatrana med hemodializo so proučevali pri 7 odraslih bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni in brez atrijske fibrilacije. Hitrost pretoka dializata je bila 700 ml/min, dializa je trajala štiri ure, hitrost pretoka krvi pa je bila 200 ml/min ali 350 do 390 ml/min. Dializa je odstranila 50 % do 60 % koncentracije dabigatrana. Količina snovi, ki se izloči med dializo, je sorazmerna hitrosti pretoka krvi vse do hitrosti pretoka krvi 300 ml/min. Antikoagulacijsko delovanje dabigatrana se je manjšalo z manjšanjem njegovih koncentracij v plazmi, na farmakokinetično/farmakodinamično razmerje pa postopek ni vplival.

Starejši bolniki

Specifične farmakokinetične študije faze I pri starejših osebah so pokazale 40- do 60-odstotno povečanje AUC in več kot 25-odstotno povečanje C_{max} v primerjavi z mladimi osebami.

Vpliv starosti na izpostavljenost dabigatranu so potrdili v študiji RE-LY, v kateri so bile najmanjše koncentracije pri 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri 12 odraslih osebah z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh B) niso zasledili spremembe pri izpostavljenosti dabigatranu v primerjavi z 12 kontrolnimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa

Najmanjše koncentracije dabigatrana so dosegli odrasli bolniki s telesno maso nad 100 kg, in sicer za približno 20 % manjše kot pri bolnikih s telesno maso 50 do 100 kg. Večina (80,8 %) preizkušancev je imela telesno maso med ≥ 50 in < 100 kg. Med temi niso ugotovili jasno izraženih razlik (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za odrasle bolnike s telesno maso 50 kg ali manj je na voljo malo kliničnih podatkov.

Spol

Izpostavljenost učinkovini v študijah o preprečevanju VTE je bila približno 40 % do 50 % večja pri bolnicah, prilagajanja odmerka pa ne priporočajo.

Etnični izvor

Pri belcih, Afroameričanih, hispanih, Japoncih in Kitajcih niso ugotovili medetničnih razlik v dabigatranovi farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Pediatrična populacija

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Farmakokinetične interakcije

Študije interakcij *in vitro* niso pokazale zaviranja ali indukcije glavnih izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenašalcem P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili posledica prekomernega farmakodinamičnega učinka dabigatrana.

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

V študiji toksičnosti pri mladičih, izvedeni na podganah Han Wistar, je bila umrljivost povezana s

krvavitvami pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, pri katerih so krvavitve opazili pri odraslih živalih. Tako pri odraslih podganah kot pri mladičih je umrljivost verjetno povezana s pretirano farmakološko aktivnostjo dabigatrana v povezavi z uporabo mehanskih sil med odmerjanjem in ravnanjem. Podatki študije toksičnosti pri mladičih niso pokazali niti povečane občutljivosti glede toksičnosti niti kakršne koli toksičnosti, specifične za mladiče živali.

V doživljenjskih toksikoloških študijah pri podganah in miših niti pri dajanju največjih odmerkov do 200 mg/kg ni bilo znakov možnih tumorogenih učinkov dabigatrana.

Dabigatran, aktivni del dabigatraneteksilata mesilata, je obstojen v okolju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina
arabski gumi
hipromeloza
dimetikon 350
smukec
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule

karagenan
kalijev klorid
titanov dioksid
hipromeloza

Črno tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot in platenka

3 leta

Po odprtju platenke morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.

Platenka

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.
Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani aluminijasti deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 10, 30 ali 60 trdih kapsul.

Perforirani aluminijasti beli deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 60 trdih kapsul.

Plastenka iz propilena z navojno zaporko s 60 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko boste kapsule zdravila Pradaxa jemali iz pretisnega omota, upoštevajte naslednja navodila:

- Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.
- Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.
- Trdih kapsul ne smete potiskati skozi folijo na pretisnem omotu.
- Folijo na pretisnem omotu odlepите šele, ko boste potrebovali trdo kapsulo.

Ko boste jemali trde kapsule iz plastenke, morate upoštevati naslednja navodila:

- Zaporko odprete tako, da jo potisnete navzdol in zavrtite.
- Takoj, ko vzamete kapsulo ven, vrnite zaporko na plastenko in jo tesno zaprite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. marec 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsule s svetlo modrim, neprozornim pokrovčkom in svetlo modrim, neprozornim telesom, velikosti 1 (približno 19×7 mm), napolnjene z rumenkastimi peletami. Na pokrovčku kapsule je vtisnjen znak podjetja Boehringer Ingelheim, na njenem telesu pa oznaka »R110«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarno preprečevanje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) pri odraslih bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno popuščanje (stopnja $\geq$ II po razvrstitvi Newyorške zveze za srce (NYHA)), sladkorna bolezen, hipertenzija.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od časa, ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano, do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri menjavanju oblike zdravila bo morda treba spremeniti predpisani odmerek. Odmerek, naveden v ustrezni preglednici za odmerjanje za določeno obliko zdravila, je treba predpisati glede na telesno maso in starost otroka.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju in trajanje zdravljenja pri primarnem preprečevanju VTE pri ortopedski operaciji

	Začetek zdravljenja na dan operacije, 1-4 ure po opravljeni operaciji	Vzdrževalni odmerek, ki se začne prvi dan po operaciji	Trajanje vzdrževalnega odmerka
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolena	ena kapsula po 110 mg dabigatraneteksilata	220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 110 mg	10 dni
Bolniki po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka			28-35 dni
<u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u>			
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	ena kapsula po 75 mg dabigatraneteksilata	150 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan kot 2 kapsuli po 75 mg	10 dni (pri vstavitvi umetnega kolena) ali
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil*, amjodaron, kinidin			28-35 dni (pri vstavitvi umetnega kolka)
Bolniki, stari 75 let ali starejši			

*Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, glejte poglavje Posebne skupine bolnikov.

Če pri eni ali drugi operaciji ni zagotovljena hemostaza, moramo zdravljenje odložiti. Če zdravljenja ne uvedemo na dan operacije, ga moramo začeti z 2 kapsulama 1-krat na dan.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je ledvična okvara pri tej starostni skupini pogosta:

- Delovanje ledvic je treba na podlagi izračuna kreatininskega očistka (CrCl) oceniti pred začetkom zdravljenja z dabigatraneteksilatom, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro (tj. CrCl < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).
- Delovanje ledvic je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min) je treba oceniti po Cockcroft-Gaultovi metodi.

Izpuščeni odmerek

Priporočeno je nadaljevati z jemanjem preostalih dnevnih odmerkov dabigatraneteksilata naslednji dan ob isti uri.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri njih razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispneja (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 24 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s

parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) z dabigatraneteksilat je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Za uporabo pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$) je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Sočasna uporaba dabigatraneteksilata z blagimi do zmernimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp), to so amjodaron, kinidin ali verapamil

Odmerek je treba zmanjšati, kot je navedeno v preglednici 1 (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5). V tej situaciji je treba dabigatraneteksilat in našteta zdravila jemati hkrati.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 75 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih > 75 let je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 5.1).

Telesna masa

S priporočenim odmerjanjem je zelo malo kliničnih izkušenj pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 50 kg ali večjo od 110 kg. Glede na razpoložljive klinične in kinetične podatke odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2), priporočeno pa je natančno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Spol

Odmerek ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dabigatraneteksilat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočila o odmerjanju zdravila Pradaxa pri indikacijah za SPAF, GVT in PE

	Priporočilo o odmerjanju
Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAf in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan
Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan, po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni
<u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u>	
Bolniki, stari ≥ 80 let	Dnevni odmerek 220 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 110 mg, dvakrat na dan
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil	
<u>Razmisliti o zmanjšanju odmerka</u>	
Bolniki, stari od 75 do 80 let	Dnevni odmerek dabigatraneteksilata 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja tromboembolije in tveganja krvavitve
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	
Bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve	

Priporočilo o uporabi 220 mg dabigatraneteksilata pri GVT/PE, ki ga bolnik vzame kot eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan, temelji na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah in v takšnih kliničnih razmerah še ni raziskano. Glejte spodaj in poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2.

Bolnike je treba poučiti, da se morajo v primeru neprenašanja dabigatraneteksilata nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom, ki jim bo zdravilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdravljenjem za preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ob sočasni atrijski fibrilaciji ali pri GVT/PE.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je ledvična okvara pri tej starostni skupini pogosta:

- Delovanje ledvic je treba na podlagi izračuna kreatininskega očistka (CrCl) oceniti pred začetkom zdravljenja z dabigatraneteksilatom, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro (tj. $\text{CrCl} < 30$ ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).
- Delovanje ledvic je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

Dodatne zahteve pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let:

- Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom je treba oceniti delovanje ledvic najmanj enkrat letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil).

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min) je treba oceniti po Cockcroft-Gaultovi metodi.

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE je navedeno v preglednici 3.

Preglednica 3: Trajanje uporabe za SPAF in GVT/PE

Indikacija	Trajanje uporabe
SPAF	Zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno.
GVT/PE	Trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristijo zdravljenja in tveganjem krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatični GVT ali PE.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Prenihanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri njih razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonistom vitamina K:

Začetek zdravljenja z antagonistom vitamina K je treba določiti na podlagi CrCl:

- CrCl ≥ 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata;
- CrCl ≥ 30 –< 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 2 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bi bil učinek antagonistov vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilat:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2,0.

Kardioverzija (SPAF)

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata.

Kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)

O zdravljenju z dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan ni podatkov.

Perkutana koronarna intervencija (PKI) z vstavitvijo žilne opornice (SPAF)

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo z dabigatraneteksilatom v kombinaciji z antitrombotiki, ko je dosežena hemostaza (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Za spremembe odmerkov pri tej skupini bolnikov glejte preglednico 2 zgoraj.

Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve

Bolnike s povečanim tveganjem krvavitve (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2) je treba natančno spremljati (da bi odkrili znake krvavitve ali anemije). O prilagoditvi odmerka se odloči zdravnik na podlagi ocene med možno koristjo in tveganjem tega zdravljenja pri posameznem bolniku (glejte preglednico 2 zgoraj). Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test (glejte poglavje 4.4). Če je izpostavljenost dabigatranu pri bolnikih z velikim tveganjem krvavitve povečana, je zanje priporočen zmanjšan odmerek 220 mg, to je ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan. Če se pojavi klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečanega tveganja večje krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 2 zgoraj in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočeni odmerek dabigatraneteksilata za bolnike z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) je prav tako 300 mg, to je po eno kapsulo po 150 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 220 mg, po eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natančen klinični nadzor.

Sočasna uporaba dabigatraneteksilata z blagimi do zmernimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp), to so amjodaron, kinidin ali verapamil

Odmerka za sočasno uporabo z amjodaronom ali kinidinom ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 2 zgoraj in poglavji 4.4 in 4.5). V tem primeru je treba jemati dabigatraneteksilat in verapamil hkrati.

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2), toda priporočamo natančno klinično spremljanje pri bolnikih s telesno maso $< 50 \text{ kg}$ (glejte poglavje 4.4).

Spol

Odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dabigatraneteksilat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba zdravljenje uvesti po predhodnem zdravljenju.

Kapsule dabigatraneteksilata je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek kapsul dabigatraneteksilata temelji na telesni masi in starosti bolnika, kot je prikazano v preglednici 4. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v preglednici odmerjanja, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Preglednica 4: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do < 13	od 8 do < 9	75	150
od 13 do < 16	od 8 do < 11	110	220
od 16 do < 21	od 8 do < 14	110	220
od 21 do < 26	od 8 do < 16	150	300
od 26 do < 31	od 8 do < 18	150	300
od 31 do < 41	od 8 do < 18	185	370
od 41 do < 51	od 8 do < 18	220	440
od 51 do < 61	od 8 do < 18	260	520
od 61 do < 71	od 8 do < 18	300	600
od 71 do < 81	od 8 do < 18	300	600
> 81	od 10 do < 18	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

300 mg: dve 150-mg kapsuli ali
štiri 75-mg kapsule
260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali
ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
220 mg: dve 110-mg kapsuli
185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
150 mg: ena 150-mg kapsula ali
dve 75-mg kapsuli

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo, uporabljeno za oceno kreatinina, je treba preveriti pri lokalnem laboratoriju).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolnike z eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m² je treba zdraviti z odmerkom v skladu s preglednico 4.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati delovanje ledvic.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo in tveganjem individualno prilagoditi.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti. Nikoli se za nadomestitev izpuščenega odmerka ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri bolniku razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulanta z dabigatraneteksilatom:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K:

Pri bolnikih je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bo ocena učinka antagonista vitamina K z meritvijo INR merodajna šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR interpretirati previdno.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilatom:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je $INR < 2,0$.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Kapsule je možno jemati s hrano ali brez hrane. Kapsule je treba pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

Bolnike je treba poučiti, da kapsul ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($CrCl < 30$ ml/min) pri odraslih bolnikih,
- $eGFR < 50$ ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. To

lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;

- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulantmi (varfarin, rivaroksabana, apiksaban itd.), razen v določenih primerih. Ti so zamenjava antikoagulantne terapije (glejte poglavje 4.2), kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.5);
- jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje;
- sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5);
- umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitev

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem krvavitve ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjem padcu hemoglobina in/ali hematokrita ali znižanju krvnega tlaka je treba iskati mesto krvavitve.

Za ukrepanje pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah, ko je treba antikoagulacijski učinek dabigatrana hitro izničiti, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina idarucizumab. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo. Pri odraslih bolnikih so druge možnosti sveža polna kri ali sveža zamrznjena plazma, koncentriranje koagulacijskih faktorjev (aktivirano ali neaktivirano), rekombinantni faktor VIIa ali trombocitni koncentraciji (glejte tudi poglavje 4.9).

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba dabigatraneteksilata povezana z večjim odstotkom večjih krvavitev v prebavilih. Povečano tveganje so opazili pri starejših (≥ 75 let) pri odmerjanju 150 mg dvakrat na dan. Nadaljnji dejavniki tveganja (glejte tudi preglednico 5) so tudi sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) in prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa.

Dejavniki tveganja

V preglednici 5 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Preglednica 5: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> • zmerna ledvična okvara pri odraslih bolnikih (30-50 ml/min CrCl) • močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5) • sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp (npr. amjodaron, verapamila, kinidina in ticagrelorja; glejte poglavje 4.5) <u>Manj pomembni:</u> • majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	• ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopido­grel • NSAR • SSRI ali SNRI • druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitve	• prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi • trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov • nedavna biopsija, večja poškodba • bakterijski endokarditis • ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

O odraslih bolnikih s telesno maso pod 50 kg je malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

Pri poškodbah, bolezenskih stanjih, postopkih in/ali zdravljenju z zdravili (kot so NSAR, antitrombotiki, SSRI in SNRI, glejte poglavje 4.5), ki pomembno povečajo nevarnost večje krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

Za pediatrične bolnike z dejavniki tveganja, vključno z bolniki z aktivnim meningitisom, encefalitisom in znotrajlobanjskim abscesom (glejte poglavje 5.1), je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih dabigatraneteksilat uvedemo le, če je pričakovana korist večja od tveganj krvavitve.

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 5). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amjodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitve priporočamo pozorno spremljanje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z NSAR (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved, morajo dabigatraneteksilat prenehati jemati (glejte tudi poglavje 4.3).

Če se pojavi huda krvavitev, moramo zdravljenje ukiniti, preiskati izvor krvavitve in presoditi o morebitni uporabi specifične protitrombocitne (idarucizumab) pri odraslih bolnikih. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Uporaba zaviralcev protonske črpalke

Za preprečevanje krvavitev iz prebavil je smotno presoditi o uporabi zaviralca protonske črpalke. V primeru pediatričnih bolnikov je treba upoštevati lokalna priporočila iz informacij o zdravilu za zaviralce protonske črpalke.

Laboratorijski parametri za koagulacijo

Čeprav pri uporabi tega zdravila na splošno ni treba rutinsko spremljati antikoagulacije, je merjenje dabigatranovega antikoagulacijskega učinka lahko v pomoč pri odkrivanju prevelike izpostavljenosti dabigatranu, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja.

Koristne podatke je možno pridobiti z razredčitvenim preskusom za določanje trombinskega časa (dTT – diluted thrombin time), ekarinskim časom koagulacije (EKT) in aktiviranim delnim trombotoplastinskim časom (aPTČ), vendar je treba njihove rezultate razlagati previdno zaradi variabilnosti med testi (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatraneteksilatom, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Preglednica 6 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 6: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitve

Preskus (najnižja vrednost)	Indikacija	
	Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji	SPAF in GVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	ni podatkov	> 3
aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 1,3	> 2
INR	ga ne določamo	ga ne določamo

Uporaba fibrinolitčnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

O uporabi fibrinolitčnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je treba presoditi, če bolnikove vrednosti dTT, EKT ali aPTČ niso večje od zgornje meje normalne vrednosti glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatraneteksilat, obstaja med kirurškimi posegi ali invazivnimi postopki povečano tveganje krvavitve. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata. O zdravljenju z

dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan pri bolnikih, pri katerih bo izvedena katetrna ablacija zaradi atrijske fibrilacije, ni podatkov (glejte poglavje 4.2).

Če zdravljenje zaradi posega začasno prekinemo, sta potrebna previdnost in zagotovljeno spremljanje antikoagulacijskega učinka. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se lahko podaljša dabigatranov očistek (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pred vsakim postopkom. V teh primerih lahko s koagulacijskim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1) preverimo, ali je hemostaza še neustrezna.

Nujna operacija ali nujni posegi

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Za hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protitumorina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Po izničenju učinka dabigatrana so bolniki izpostavljeni tveganju za trombotične dogodke, ki jih lahko povzroči njihova osnovna bolezen. Dabigatraneteksilat lahko bolnik ponovno prejme 24 ur po dajanju idarucizumaba, če je njegovo klinično stanje stabilno in je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Kadar je možno, je treba operacijo oziroma intervencijo odložiti, dokler od zadnjega odmerka ne poteče najmanj 12 ur. Če operacije ni mogoče odložiti, lahko obstaja povečano tveganje krvavitve. O tem tveganju krvavitve je treba presoditi glede na nujnost intervencije.

Načrtovana operacija

Kadar je možno, je treba dabigatraneteksilat ukiniti najmanj 24 ur pred invazivnim ali kirurškim posegom. Pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve in pri velikih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

V preglednici 7 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 7: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min)	Ocenjena razpolovna doba (ure)	Dabigatraneteksilat je treba ukiniti pred načrtovanim kirurškim posegom	
		Veliko tveganje krvavitve ali večja operacija	Standardno tveganje
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 ur pred
≥ 50 - < 80	~ 15	2 do 3 dni pred	1 do 2 dni pred
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni pred	2 do 3 dni pred (> 48 ur)

Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 8.

Preglednica 8: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Ukiniti dabigatran pred načrtovanim kirurškim posegom
> 80	24 ur pred
50-80	2 dni pred
< 50	Teh bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Pri postopkih, kot je spinalna anestezija, je potrebna popolna hemostazna funkcija.

Tveganje za spinalni ali epiduralni hematoma je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po odstranitvi katetra morata pred prvim odmerkom dabigatraneteksilata preteči najmanj 2 uri. Bolnike je treba pogosto spremljati, da bi odkrili nevrološke znake in simptome spinalnih ali epiduralnih hematomov.

Pooperativno obdobje

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom nadaljevati/uvesti takoj, ko nam klinične razmere omogočajo in je vzpostavljena primerna hemostaza.

Bolnike, ki jih ogroža krvavitev ali pri katerih obstaja nevarnost prevelike izpostavljenosti, predvsem tiste z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte tudi preglednico 5), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z velikim tveganjem umrljivosti med operacijo in intrinzičnimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke

O učinkovitosti in varnosti dabigatraneteksilata pri teh bolnikih je malo podatkov, zato jih je treba zdraviti previdno.

Operacija kolčnega zloma

O uporabi dabigatraneteksilata pri bolnikih z operacijo kolčnega zloma ni podatkov, zato zdravljenja ne priporočamo.

Jetna okvara

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so iz glavnih kliničnih preskušanj izključili. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetna okvara ali jetrna bolezen, ki bi lahko vplivala na preživetje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Interakcija z induktorji P-gp

Pri sočasnem dajanju induktorjev P-gp je pričakovano zmanjšanje koncentracije dabigatrana v plazmi in se jih je treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z dabigatraneteksilatom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo

ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Miokardni infarkt (MI)

V študiji faze III RE-LY (SPAF) je skupna pojavnost miokardnih infarktov na leto med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan dosegla 0,82 %, dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan 0,81 %, in varfarinom 0,64 %, kar pomeni numerično povečanje relativnega tveganja ob dabigatranu za 29 % in 27 % v primerjavi z varfarinom (glejte poglavje 5.1). Absolutno tveganje miokardnega infarkta je bilo ne glede na zdravljenje največje pri podskupinah bolnikov, pri katerih je bilo relativno tveganje podobno. To so bolniki s prebolelim miokardnim infarktom, stari 65 let in starejši, s sladkorno boleznijo ali koronarno arterijsko boleznijo, z iztisnim deležem levega prekata < 40 %, in bolniki z zmerno ledvično disfunkcijo. Tveganje miokardnega infarkta je bilo prav tako povečano pri bolnikih, ki so sočasno jemali acetilsalicilno kislino in klopidogetrel ali samo klopidogetrel.

V treh študijah faze III GVT/PE, v katerih so za kontrolo uporabili aktivno zdravilo, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, večja kot pri tistih, ki so prejeli varfarin: 0,4 % v primerjavi z 0,2 % v kratkotrajnih študijah RE-COVER in RE-COVER II ter 0,8 % v primerjavi z 0,1 % v dolgotrajni študiji RE-MEDY (v slednji je bilo povečanje statistično značilno $p = 0,022$).

V študiji RE-SONATE, v kateri so dabigatraneteksilat primerjali s placebom, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta 0,1 % pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, in 0,2 % pri tistih, ki so jemali placebo.

Bolniki z aktivnim rakom (GVT/PE, pediatrični bolniki z VTE)

Učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih z GVT ali PE in aktivnim rakom še nista raziskani. O učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih z aktivnim rakom je na voljo malo podatkov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih zelo specifičnih pediatričnih bolnikih, npr. bolnikih z boleznijo tankega črevesa, pri kateri je lahko prizadeta absorpcija, je treba razmisliti o uporabi antikoagulantov, ki se daje parenteralno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenašalcem povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 9) predvidoma poveča koncentracijo dabigatrana v plazmi.

Če ni posebej opisano drugače, je treba sočasno dajanje dabigatrana in močnih zaviralcev P-gp natančno klinično spremljati (zaradi odkrivanja znakov krvavitve ali anemije). V kombinaciji z nekaterimi zaviralci P-gp so lahko potrebna zmanjšanja odmerkov (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

Preglednica 9: S prenašalcem povezane interakcije

<u>Zaviralci P-gp</u>	
Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)	
Ketokonazol	Enkratni peroralni odmerek ketokonazola po 400 mg je za 2,38-krat povečal skupni dabigatranov $AUC_{0-\infty}$ in za 2,35-krat C_{max} . Po večkrat ponovljenem peroralnem odmerku po 400 mg enkrat na dan pa sta se vrednosti povečali za 2,53-krat oz. 2,49-krat.
Dronedaron	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in dronedarona sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} dabigatrana povečali približno 2,4-krat oziroma 2,3-krat, po večkratnem dajanju po 400 mg dronedarona dvakrat na dan in približno 2,1-krat oziroma 1,9-krat po dajanju enkratnega odmerka po 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Na podlagi rezultatov <i>in vitro</i> se lahko pričakuje podoben učinek kot pri ketokonazolu.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Pokazalo se je, da sočasno dajanje dabigatraneteksilata s fiksno kombinacijo zaviralcev P-gp, glekaprevirja/pibrentasvirja, poveča izpostavljenost dabigatranu in lahko poveča tveganje za krvavitev.
Sočasna uporaba ni priporočena	
Takrolimus	Ugotovljeno je bilo, da je imel takrolimus <i>in vitro</i> podoben zaviralni učinek na P-gp, kot je bil opažen pri itrakonazolu in ciklosporinu. Dabigatraneteksilat skupaj s takrolimusom ni bil klinično raziskan. Toda manjše število kliničnih podatkov za drugi substrat P-gp (everolimus) kaže, da je zaviralni učinek na P-gp pri takrolimusu šibkejši od opaženega pri močnih zaviralcih P-gp.
V primeru sočasne uporabe je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4)	
Verapamil	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila, sta se dabigatranovi vrednosti C_{max} in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem dabigatraneteksilata (C_{max} se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje C_{max} za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C_{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat). Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amjodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amjodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amjodarona in njegovega aktivnega presnovka DEA nista bistveno spremenila. AUC dabigatrana se je povečala za približno 1,6-krat, C_{max} pa za približno 1,5-krat. Zaradi amjodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amjodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Kinidin	Kinidin so dajali v odmerkih po 200 mg vsako drugo uro do skupnega odmerka 1000 mg. Dabigatraneteksilat so dajali dvakrat na dan 3 zaporedne dni, tretji dan s kinidinom ali brez njega. Dabigatranovi $AUC_{t,ss}$ in $C_{max,ss}$ sta se med sočasnim dajanjem kinidina povprečno povečali za 1,53-krat oziroma 1,56-krat (glejte

	poglavji 4.2 in 4.4).
Klaritromicin	Ko so zdravim prostovoljcem dajali klaritromicin (500 mg 2-krat na dan) hkrati z dabigatraneteksilatom, se je AUC povečala za približno 1,19-krat, C_{max} pa za približno 1,15-krat.
Ticagrelor	Ko so enkratni odmerki dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom ticagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih ticagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, C_{max} in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg in dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatraneteksilata povečali, in sicer za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg dve uri po dajanju odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali manj, in sicer za 1,27-krat oziroma 1,23-krat. Takšno jemanje z zamikom je priporočeni način uporabe pri uvajanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom. Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerki) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<u>Induktorji P-gp</u>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša dabigatranovo koncentracijo. Pri predhodnem dajanju preizkušane induktorja rifampicina v odmerkih po 600 mg enkrat na dan, 7 dni, sta se skupna najvišja koncentracija dabigatrana in izpostavljenost zmanjšala za 65,5 % oziroma 67 %. Indukcijski učinek se je zmanjšal, kar je povzročilo, da se je izpostavljenost dabigatranu do 7. dne po ukinitvi rifampicina približala referenčni izpostavljenosti. Po naslednjih sedmih dneh niso zasledili nadaljnjega povečanja biološke uporabnosti.
<u>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</u>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.

<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulantni, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulantni (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran in sulfinpirazon (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz faze III študije RE-LY (glejte poglavje 5.1) kažejo, da se pri sočasni uporabi drugih peroralnih in parenteralnih antikoagulantov za približno 2,5-krat poveča število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu, predvsem pri zamenjavi enega antikoagulantnega z drugim (glejte poglavje 4.3). Poleg tega se pri sočasni uporabi antitrombotikov, ASK ali klopidoigrela približno podvoji število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu (glejte poglavje 4.4).

NFH smemo dajati v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra ali med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 10: Medsebojno delovanje z antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v študiji RE-LY tveganje krvavitve ob dajanju dabigatraneteksilata in varfarina povečalo za 50 %.
Klopidoigrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidoigrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidoigrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidoigrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidoigrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASK	Sočasno jemanje ASK in 150 mg dabigatraneteksilata, dvakrat na dan, lahko poveča tveganje katere koli krvavitve z 12 % na 18 % pri odmerku po 81 mg ASK in na 24 % pri odmerkih po 325 mg ASK (glejte poglavje 4.4).
NMH	Sočasne uporabe NMH, kot je enoksaparin in dabigatraneteksilat, niso posebej raziskovali. Po prehodu s 3-dnevnega zdravljenja z enim odmerkom enoksaparina po 40 mg sc. na dan, je bila 24 ur po zadnjem odmerku enoksaparina izpostavljenost dabigatranu nekoliko manjša kot po dajanju samega dabigatraneteksilata (enkratnega odmerka po 220 mg). Aktivnost anti-FXa/FIIa je bila po dajanju dabigatraneteksilata ob predzdravljenju z enoksaparinom večja kot po zdravljenju s samim dabigatraneteksilatom. Menijo, da je bila to posledica prenosa učinka zdravljenja z enoksaparinom, ki velja za klinično nepomembno. Na druge antikoagulacijske teste, povezane z uporabo dabigatrana pa predzdravljenje z enoksaparinom ni pomembneje vplivalo.

Druga medsebojna delovanja

Preglednica 11: Druga medsebojna delovanja

<i>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI in SNRI so povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah v študiji RE-LY.
<i>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</i>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju zdravila Pradaxa in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z zdravilom Pradaxa v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost zdravila Pradaxa.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

Dabigatraneteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450 ter *in vitro* ne vplivata na encime človeškega citokroma P450. Zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili pri dabigatranu ne pričakujemo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Pradaxa pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljive vplive na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Pradaxa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

V študijah na živalih se je učinek na plodnost samic pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Drugih učinkov na plodnost samic niso ugotovili. Ni bilo vpliva na plodnost

samcev. Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso plodov in manjšo viabilnost zarodkov in plodov ter pogostnejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (po odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabigatraneteksilat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dabigatraneteksilat so ocenjevali v kliničnih preskušanjih pri skupno približno 64 000 bolnikih, od tega se je približno 35 000 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri približno 9 % bolnikov, ki so jim z načrtovano operacijo vstavili umetni kolk ali koleno (kratkotrajno zdravljenje do 42 dni), pri 22 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo jemali za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov (dolgotrajno zdravljenje do 3 leta), pri 14 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi GVT/PE in pri 15 % bolnikov, ki so zdravljenje prejemali za preprečitev GVT/PE.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 14 % bolnikov, ki se kratkotrajno zdravijo v sklopu operativne vstavitve umetnega kolka ali kolena, pri 16,6 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki dolgotrajno jemljejo zdravilo za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, in pri 14,4 % odraslih bolnikov, ki se zdravijo zaradi GVT/PE. Nadalje se je krvavitev pojavila pri 19,4 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-MEDY (odrasli bolniki), in pri 10,5 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-SONATE (odrasli bolniki).

Ker populaciji bolnikov, ki prejemajo zdravljenje pri teh treh indikacijah, niso primerljive in sodijo krvavitve v več skupin organskih sistemov, je povzetek velikih in vseh krvavitev razdeljen po indikacijah. Podan je v preglednicah 13-17.

Čeprav je bila v kliničnih študijah sicer redka, se lahko pojavi večja ali huda krvavitev in ne glede na mesto krvavitve lahko povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 12 so navedeni neželeni učinki iz študij in podatki iz obdobja trženja za indikacije primarnega preprečevanja VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena, preprečevanja tromboembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, zdravljenja GVT/PE in preprečevanja GVT/PE. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 12: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost		
	Primarno preprečevanje VTE po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena	Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	Zdravljenje GVT/PE in preprečevanje GVT/PE
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	občasni	pogosti	občasni
znižana raven hemoglobina	pogosti	občasni	neznana pogostnost
trombocitopenija	redki	občasni	redki
znižana raven hematokrita	občasni	redki	neznana pogostnost
nevtropenija	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost za zdravilo	občasni	občasni	občasni
izpuščaj	redki	občasni	občasni
pruritus	redki	občasni	občasni
anafilaktična reakcija	redki	redki	redki
angioedem	redki	redki	redki
urtikarija	redki	redki	redki
bronhospazem	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja			
znotrajlobanjska krvavitev	redki	občasni	redki
Žilne bolezni			
hematom	občasni	občasni	občasni
krvavitev	redki	občasni	občasni
krvavitev rane	občasni	-	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
epistaksa	občasni	pogosti	pogosti
hemoptiza	redki	občasni	občasni
Bolezni prebavil			
krvavitev iz prebavil	občasni	pogosti	pogosti
trebušna bolečina	redki	pogosti	občasni
driska	občasni	pogosti	občasni
dispepsija	redki	pogosti	pogosti
navzea	občasni	pogosti	občasni
krvavitev iz zadnjika	občasni	občasni	pogosti
krvavitev iz hemoroidov	občasni	občasni	občasni
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	redki	občasni	občasni
gastroezofagitis	redki	občasni	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	redki	občasni	občasni
bruhanje	občasni	občasni	občasni
disfagija	redki	občasni	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	pogosti	občasni	občasni

povečanje alanin-aminotransferaze	občasni	občasni	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni	občasni	občasni
povečanje jetrnih encimov	občasni	redki	občasni
hiperbilirubinemija	občasni	redki	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja			
kožna krvavitev	občasni	pogosti	pogosti
alopecija	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
hemartroza	občasni	redki	občasni
Bolezni sečil			
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni	pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
krvavitev na mestu vboda	redki	redki	redki
krvavitev na mestu vstavitve katetra	redki	redki	redki
krvav izloček	redki	-	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			
krvavitev pri poškodbi	občasni	redki	občasni
krvavitev na mestu incizije	redki	redki	redki
hematom po postopku	občasni	-	-
krvavitev po postopku	občasni	-	
pooperativna anemija	redki	-	-
izcedek po postopku	občasni	-	-
izcedek iz rane	občasni	-	-
Kirurški in drugi medicinski posegi			
drenaža rane	redki	-	-
drenaža po postopku	redki	-	-

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba dabigatraneteksilata povezana s povečanim tveganjem prikritih ali odkritih krvavitve iz katerega koli tkiva ali organa. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve in/ali anemije. V kliničnih preskušanjih so pogostejše opazili sluznične krvavitve (npr. iz prebavil, urogenitalnega sistema) med dolgotrajnim zdravljenjem z dabigatraneteksilatom, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikritih krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabelelost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantni. Za odrasle bolnike je v primeru krvavitve, ki je ni mogoče nadzorovati, na voljo specifična protiučinkovina za dabigatran – idarucizumab (glejte poglavje 4.9).

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

V preglednici 13 je za različna odmerka navedeno število (%) bolnikov, ki so v dveh ključnih kliničnih študijah preprečevanja VTE med zdravljenjem utrpeli neželeni učinek krvavitve.

Preglednica 13: Število (%) bolnikov, ki so imeli neželeni učinek v obliki krvavitve

	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno N (%)	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno N (%)	Enoksaparin N (%)
Zdravljeni	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Velika krvavitev	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Vse krvavitve	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja

V preglednici 14 so navedene krvavitve, razdeljene na večje in vse krvavitve, iz ključne študije, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

Preglednica 14: Dogodki krvavitve v študiji, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Velika krvavitev	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranialna krvavitev	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krvavitev v prebavilih	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Usodna krvavitev	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manjša krvavitev	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Vse krvavitve	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Pri preizkušancih, ki so bili naključno razvrščeni na zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan ali 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje življenjsko nevarnih krvavitvev in intrakranialne krvavitve značilno manjše kot pri tistih, ki so jemali varfarin [$p < 0,05$]. Pri obeh jakostih dabigatraneteksilata je bil statistično značilno manjši tudi odstotek vseh krvavitvev. Pri preizkušancih, ki so bili naključno uvrščeni v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitvev značilno manjše kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 0,81 [$p = 0,0027$]). Pri preizkušancih, naključno uvrščenih v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitvev v prebavilih značilno večje kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 1,48 [$p = 0,0005$]). Ta učinek so pretežno opazili pri 75-letnih bolnikih ali starejših.

Klinična korist zdravljenja z dabigatranom ostaja nespremenjena pri preprečitvi možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ter zmanjšanju tveganja intrakranialne krvavitve v primerjavi z varfarinom v posameznih podskupinah z boleznimi, kot so: ledvična okvara, starost, sočasna zdravila, na primer protitrombocitna zdravila ali zaviralci P-gp. Medtem ko se pri določenih podskupinah bolnikov med zdravljenjem z antikoagulantom poveča tveganje velikih krvavitvev, k povečanju krvavitvev pri uporabi dabigatrana prispevajo krvavitve v prebavilih, ki se značilno pojavljajo prve 3 do 6 mesecev po začetku zdravljenja z dabigatraneteksilatom.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitev GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

V preglednici 15 so združeni podatki o krvavitvah iz ključnih študij RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so zdravilo preskušali v zdravljenju GVT in PE. Po združenih podatkih iz obeh študij so bili primarni opazovani dogodki velika krvavitev, velika ali klinično pomembna krvavitev in vse krvavitve značilno redkejši kot pri varfarinu, na 5-odstotni nominalni ravni alfa.

Preglednica 15: Dogodki krvavitve v študijah RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so proučevali zdravljenje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)
Bolniki, vključeni v analizo o varnosti	2456	2462	
Večje krvavitve	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
večja krvavitev v prebavilih	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
življenjsko nevarna krvavitev	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Večje krvavitve/klinično pomembne krvavitve	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Vse krvavitve	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
vse krvavitve v prebavilih	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Podatke o krvavitvah so za obe zdravili začeli zbirati od prvega dajanja dabigatraneteksilata ali varfarina po končanem parenteralnem zdravljenju (v obdobju, ko so bolniki prejeli samo peroralno zdravljenje). Zajemajo vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom. Zajete so tudi vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z varfarinom, razen reakcij v obdobju prekrivanja zdravljenja z varfarinom in parenteralnega zdravljenja.

V preglednici 16 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-MEDY, študiji o preprečevanju GVT in PE. Nekatere krvavitve (večje krvavitve/klinično pomembne krvavitve; vse krvavitve) so bile na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno redkejše pri bolnikih, ki so prejeli dabigatraneteksilat, kot pri zdravljenih z varfarinom.

Preglednica 16: Dogodki krvavitve v študiji RE-MEDY, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	1430	1426	
Večje krvavitve	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	izračun ni možen*
večja krvavitev v prebavilih	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitev	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	izračun ni možen*
Večja krvavitev/klinično pomembna krvavitev	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Vse krvavitve	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
vse krvavitve v prebavilih	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker v nobeni kohortni skupini/zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

V preglednici 17 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-SONATE, študiji o preprečevanju GVT in PE. Stopnja kombinacije velikih krvavitev/klinično pomembnih krvavitev in stopnja vseh krvavitev je bila na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri zdravljenih z dabigatraneteksilatom.

Preglednica 17: Dogodki krvavitev v študiji RE-SONATE, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	684	659	
Večje krvavitve	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
intrakranialna krvavitev	0	0	izračun ni možen*
večje krvavitve v prebavilih	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
življenjsko nevarne krvavitve	0	0	izračun ni možen*
Večja krvavitev/klinično pomembne krvavitve	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
vse krvavitve	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
vse krvavitve v prebavilih	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker pri nobenem zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

Agranulocitoza in nevtropenija

V obdobju trženja po odobritvi dabigatraneteksilata so zelo redko poročali o agranulocitozi in nevtropeniji. O neželenih učinkih v obdobju trženja je poročano iz nedoločljive velikosti populacije, zato pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo določiti. Stopnja poročanja je bila ocenjena kot 7 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za agranulocitozo in 5 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za nevtropenijo.

Pediatrična populacija

Varnost dabigatraneteksilata pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh preskušanjih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatom zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enakvarnostni profil kot pri odraslih.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 26 % pediatričnih bolnikov, ki so dabigatraneteksilat prejeli za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 18 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 18: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Krvavitve

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika krvavitev in pri 75 bolnikih (22,9 %) manjša krvavitev. Pogostnost krvavitev je bila na splošno večja v najstarejši skupini (od 12 do < 18 let: 28,6 %) v primerjavi z mlajšima skupinama (od rojstva do < 2 let: 23,3 %; od 2 do < 12 let: 16,2 %). Velika ali huda krvavitev lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki dabigatraneteksilata, ki so večji od priporočenega odmerka, povečajo nevarnost krvavitve.

Pri sumu na preveliko odmerjanje lahko s koagulacijskimi testi določimo tveganje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1). S kalibriranim kvantitativnim testom dTT ali ponovljenimi meritvami dTT lahko napovemo čas, v katerem bo dosežena določena raven dabigatrana (glejte poglavje 5.1), tudi po uvajanju dodatnih ukrepov, na primer dialize.

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti. Ker se dabigatran pretežno izloča preko ledvic, moramo vzdrževati ustrezno diurezo. Zaradi majhne vezave na beljakovine je dabigatran mogoče dializirati, vendar je le malo kliničnih izkušenj, ki bi kazale na tovrstno uporabnost v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.2).

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Pri zapletih zaradi krvavitve moramo zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti in ugotoviti njen izvor. Glede na klinično situacijo naj zdravnik, ki je zdravilo predpisal, uvede ustrezno podporno zdravljenje, kot je kirurška hemostaza in nadomeščanje krvnega volumna.

V razmerah, ko je potrebno hitro izničenje angikoagulacijskega učinka dabigatrana, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab), ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatrana. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne trombembolije. Po dajanju predlaganih koncentratov koagulacijskih faktorjev so lahko preskusi koagulacije nezanesljivi. Izvide preskusov je treba razlagati previdno. Kadar se pojavi trombocitopenija ali če je bolnik prejel dolgodelujoče antitrombotike, je treba presoditi tudi o uporabi trombocitnih koncentratov. Vse ukrepe simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

Glede na lokalne možnosti se je treba pri pojavu večje krvavitve posvetovati s specialistom za koagulacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE07

Mehanizem delovanja

Dabigatraneteksilat je predzdravilo v obliki majhne molekule, ki je brez farmakološkega učinka. Po peroralnem jemanju se hitro absorbira in pretvori v dabigatran s hidrolizo v plazmi in jetrih, ki jo katalizira esteraza. Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilen direktni zaviralec trombina in glavna učinkovina v plazmi.

Ker omogoča trombin (serinska proteaza) med koagulacijsko kaskado pretvorbo fibrinogena v fibrin, njegovo zaviranje prepreči razvoj tromba. Dabigatran zavira prosti trombin, na fibrin vezani trombin in agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin.

Farmakodinamični učinki

Študije na živalih *in vivo* ter *ex vivo* so na različnih živalskih modelih tromboze pokazale, da delujeta dabigatran po intravenskem in dabigatraneteksilat po peroralnem vnosu antitrombotično in antikoagulacijsko.

Študije faze II so pokazale, da je med plazemsko koncentracijo dabigatrana in stopnjo antikoagulacijskega učinka jasna korelacija. Dabigatran podaljša trombinski čas (TT – thrombin time), EKT in aPTČ.

Kalibrirani kvantitativni razredčitveni preskus za določanje trombinskega časa (dTT) daje oceno koncentracije dabigatrana v plazmi, ki jo lahko primerjamo s tovrstnimi pričakovanimi vrednostmi. Če je koncentracija dabigatrana pri kalibriranem preskusu dTT na meji ali pod mejo merljivosti, je treba presoditi o uporabi dodatnega koagulacijskega preskusa, na primer TT, EKT ali aPTČ.

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

Preskus za določanje aPTČ je zelo dostopen in daje približno oceno jakosti dabigatranovega antikoagulacijskega učinka. Toda občutljivost tega preskusa je omejena, zato zlasti pri velikih koncentracijah dabigatrana ni primeren za natančno količinsko določanje antikoagulacijskega učinka. Čeprav je treba visoke vrednosti aPTČ razlagati previdno, kaže visoka vrednost aPTČ pri bolniku na antikoagulacijo.

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 6), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

Primarno preprečevanje VTE pri ortopedski operaciji

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (po 3. dnevu), izmerjene 2 uri po dajanju 220 mg dabigatraneteksilata, je bila 70,8 ng/ml, njen razpon pa je bil 35,2 do 162 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala (tj. 24 ur po odmerku 220 mg dabigatrana), je bila povprečno 22,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 13,0 do 35,7 ng/ml (od 25. do 75. percentila) (glejte poglavje 4.4).

V namenski študiji, ki je zajela samo bolnike z zmerno ledvično okvaro (z očistkom kreatinina CrCl 30 do 50 ml/min), zdravljene z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg na dan, je povprečna geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, izmerjene ob koncu odmernega intervala, znašala 47,5 ng/ml, v razponu od 29,6 do 72,2 ng/ml (v razponu od 25. do 75. percentila).

Pri bolnikih, ki so za preprečitev venske trombembolije po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena prejeli 220 mg dabigatraneteksilata enkrat na dan, je bil:

- 90. percentil koncentracij dabigatrana v plazmi 67 ng/ml, izmerjen pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) (glejte poglavji 4.4 in 4.9);
- 90. percentil aPTČ pri najmanjši vrednosti (20 do 28 ur po prejšnjem odmerku) 51 sekund, kar naj bi bila 1,3-kratna zgornja meja normalne vrednosti.

EKT niso merili bolnikom, ki so prejeli za preprečitev venske trombembolije po operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena po 220 mg dabigatraneteksilata na dan.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, merjena okrog 2 uri po dajanju 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat dnevno je bila 175 ng/ml, njen razpon pa je bil 117-275 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, merjena zjutraj na koncu odmernega intervala (t.j. 12 ur po odmerku 150 mg zvečer), je bila v povprečju 91,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 61,0-143 ng/ml (25. do 75. percentil).

Pri bolnikih z NVAF, ki so za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov prejeli 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, izmerjen pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), približno 200 ng/ml;
- EKT pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan približno na 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 103 sekunde;
- razmerje aPTČ, ki je večje od 2-kratne zgornje meje normalne vrednosti (podaljšanje aPTČ za približno 80 sekund), pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) izraža 90. percentil opažanj.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi GVT in PE s 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, je geometrična sredina koncentracije pred naslednjim odmerkom, izmerjena v 10 do 16 urah po odmerku, ob koncu odmernega intervala (t.j. 12 ur po večernem odmerku dabigatrana po 150 mg) znašala 59,7 ng/ml, njen razpon pa je bil 38,6 do 94,5 ng/ml (razpon 25. do 75. percentil). Pri zdravljenju GVT in PE z dabigatraneteksilatom po 150 mg dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, merjeno pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) približno 146 ng/ml;
- EKT pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan za približno 2,3-krat v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 74 sekund;
- 90. percentil aPTČ pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) je bil 62 sekund, kar bi bilo 1,8-kratno v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

Za bolnike, ki so za preprečitev ponovitve GVT in PE jemali po 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

Med belci, Afroameričani, hispani, Japonci in Kitajci ni bilo klinično pomembnih razlik.

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa

V dveh velikih, randomiziranih, dvojno slepih preskušanjih za potrditev odmerka z vzporednima skupinama so bolniki po večji načrtovani ortopedski operaciji (v prvem preskušanju po vstavitvi umetnega kolena in v drugem umetnega kolka) prejeli 75 mg ali 110 mg dabigatraneteksilata 1 do 4 ure po posegu in nato 150 mg ali 220 mg enkrat na dan ob zagotovljeni hemostazi, ali enoksaparin po 40 mg na dan pred operacijo in nato vsak dan po njej.

V preskušanju RE-MODEL (vstavitev umetnega kolena) je zdravljenje trajalo 6 do 10 dni, v preskušanju RE-NOVATE (vstavitev umetnega kolka) pa 28 do 35 dni. Skupno število zdravljenih bolnikov je bilo 2076 (koleno) oziroma 3494 (kolka).

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek sestavljeni opazovani dogodek, in sicer vsi venski trombembolični dogodki (vključno s PE, proksimalno in distalno GVT, simptomatsko ali nesimptomatsko, odkrito med rutinsko venografijo) in umrljivost iz vseh vzrokov. Sekundarni opazovani dogodek, ki velja za klinično pomembnejšega, je bil sestavljeni opazovani dogodek, in sicer večji venski trombembolični dogodek (tudi pljučna embolija in proksimalna globoka venska tromboza, simptomatska ali nesimptomatska, odkrita med rutinsko venografijo) in umrljivost, povezana z venskim trombemboličnim dogodkom.

Izsledki obeh študij so pokazali, da antitrombotični učinek 220 mg in 150 mg dabigatraneteksilata ni statistično manjši od učinka enoksaparina, če upoštevamo skupno pojavnost trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov. Točkovna ocena pogostnosti večjih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti v povezavi s trombemboličnim dogodkom je bila za odmere 150 mg nekoliko slabša kot pri enoksaparinu (preglednica 19). Pri odmerku 220 mg so bili izidi boljši, saj je bila točkovna ocena za večje trombembolične dogodke nekoliko boljša kot pri enoksaparinu (preglednica 19).

Srednja starost populacije bolnikov v študijah je bila > 65 let.

V kliničnih študijah faze III se podatki o učinkovitosti in varnosti pri moških in ženskah niso razlikovali.

V populaciji bolnikov v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE (5539 zdravljenih bolnikov) je imelo 51 % bolnikov sočasno hipertenzijo, 9 % sladkorno bolezen, 9 % koronarno arterijsko bolezen in 20 % vensko insuficienco v anamnezi. Nobena od naštetih bolezni ni vplivala na učinkovitost dabigatrana pri preprečevanju venskih trombemboličnih dogodkov ali stopnjo krvavitve.

Podatki o venskih trombemboličnih dogodkih in z njimi povezani umrljivosti so bili homogeni glede na primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Navedeni so v preglednici 19.

Podatki o opazovanem dogodku skupna pogostnost venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivost iz vseh vzrokov so navedeni v preglednici 20.

Podatki o opazovanem dogodku večje krvavitve so v preglednici 21.

Preglednica 19: Analiza hujše VTE in z VTE povezane umrljivosti med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-MODEL in RE-NOVATE

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	909	888	917
Pojavnost (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,78	1,09	
95 % IZ	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Pojavnost (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,73	1,08	
95 % IZ	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Preglednica 20: Analiza skupne pogostnosti venskih trombemboličnih dogodkov in umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem v študijah na področju ortopedske kirurgije RE-NOVATE in RE-MODEL

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
N	880	874	897
Pojavnost (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,9	1,28	
95 % IZ	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Pojavnost (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Razmerje tveganja glede na enoksaparin	0,97	1,07	
95 % IZ	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Preglednica 21: Večji dogodki s krvavitvijo pri zdravljenju v študijah RE-MODEL in RE-NOVATE

Študija	Dabigatraneteksilat 220 mg enkrat dnevno	Dabigatraneteksilat 150 mg enkrat dnevno	Enoksaparin 40 mg
RE-NOVATE (kolk)			
Zdravljeni bolniki N	1146	1163	1154
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Zdravljeni bolniki N	679	703	694
Število večjih dogodkov s krvavitvijo N (%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja

Klinični podatki o učinkovitosti dabigatraneteksilata izvirajo iz študije RE-LY (Randomized

Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), multicentrične, multinacionalne študije z vzporednimi skupinami. V njej so dva slepa odmerka dabigatraneteksilata (110 mg in 150 mg, dvakrat na dan) primerjali z odprtim zdravljenjem z varfarinom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in zmernim do velikim tveganjem možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov. Primarni cilj študije je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu pri zmanjšanju pojavnosti sestavljenega opazovanega dogodka, ki je zajemal možgansko kap in sistemske embolične dogodke. Opravili so tudi analizo statistične superiornosti.

V študiji RE-LY je bilo naključno vključenih 18 113 bolnikov, katerih povprečna starost je bila 71,5 leta, povprečna ocena CHADS₂ pa 2,1. Populacijo bolnikov je sestavljalo 64 % moških, 70 % belcev in 16 % bolnikov azijske rase. Pri bolnikih, ki so bili uvrščeni v zdravljenje z varfarinom, je bil povprečni delež časa, v katerem je bil INR v terapevtskem območju (TTR) (INR 2 do 3), 64,4 % (srednji TTR 67 %).

Študija RE-LY je pokazala, da je dabigatraneteksilat v odmerku po 110 mg dvakrat na dan, pri preprečevanju možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo enakovreden varfarinu in da zmanjša tveganje intrakranialnih krvavitev, vseh krvavitev in velikih krvavitev. Odmerek po 150 mg dvakrat na dan je v primerjavi z varfarinom značilno zmanjšal tveganje ishemičnih in hemoragičnih možganskih kapi, žilne smrti, intrakranialnih krvavitev in vseh krvavitev. Odstotek velikih krvavitev je bil ob tem odmerku primerljiv z njihovim odstotkom pri uporabi varfarina. V primerjavi z varfarinom so bile pri jemanju dabigatraneteksilata v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan in 150 mg dvakrat na dan stopnje miokardnih infarktov nekoliko večje (razmerje ogroženosti 1,29; $p = 0,0929$ oziroma razmerje ogroženosti 1,27; $p = 0,1240$). Z izboljšanim spremljanjem INR se koristi dabigatraneteksilata v primerjavi z varfarinom zmanjšajo.

V preglednicah 22 do 24 so podrobno navedeni ključni podatki za vso populacijo:

Preglednica 22: Analiza prvega pojava možganske kapi ali sistemskega emboličnega dogodka (primarni opazovani dogodek) v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap ali sistemski embolični dogodek			
Pojavnost (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superiornost, vrednost p	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 23: Analiza prvega pojava ishemične ali hemoragične možganske kapi v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap			
Pojavnost (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Vrednost p	0,3553	0,0001	
Sistemiški embolični dogodki			
Pojavnost (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Vrednost p	0,3099	0,1582	
Ishemična možganska kap			
Pojavnost (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
Vrednost p	0,3138	0,0351	
Hemoragična možganska kap			
Pojavnost (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,31 (0,17; 0,6)	0,26 (0,14; 0,49)	
Vrednost p	0,0001	< 0,0001	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 24: Analiza umrljivosti iz vseh vzrokov in srčnožilnega preživetja v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Umrljivost iz vseh vzrokov			
Pojavnost (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Vrednost p	0,1308	0,0517	
Žilna umrljivost			
Pojavnost (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Vrednost p	0,2081	0,0430	

% pomeni letni odstotek dogodkov

V preglednicah 25-26 so navedeni podatki o primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili učinkovitost in varnost zdravljenja v ustreznih podpulacijah:

Glede primarnega opazovanega dogodka, in sicer možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, ni bilo pri nobeni od podskupin (starost, telesna masa, spol, delovanje ledvic, etnična pripadnost itd.) ugotovljeno drugačno razmerje tveganja v primerjavi z varfarinom.

Preglednica 25: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za možgansko kap ali sistemske embolične dogodke po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ in < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ in < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ in < 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)

Pri primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili varnost, in sicer pri veliki krvavitvi, so ugotovili interakcijo med učinkom zdravljenja in starostjo. Relativno tveganje krvavitve se je med zdravljenjem z dabigatranom v primerjavi z varfarinom s starostjo povečalo. Relativno tveganje je bilo največje pri bolnikih, starih 75 let in več. Sočasna uporaba antitrombotikov ASK ali klopidogetela približno podvoji število večjih dogodkov s krvavitvijo, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu. Med podskupinami bolnikov z različno stopnjo ledvične okvare ali CHADS₂ rezultata ni bilo pomembnih razlik.

Preglednica 26: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za večje krvavitve po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ in < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ in < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ in < 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)
Uporaba ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Uporaba klopidogetela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

Študija RELY-ABLE (dolgotrajen, multicentrični podaljšek zdravljenja z dabigatranom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo po končani študiji RE-LY)

V podaljšku študije RE-LY (RELY-ABLE) so pridobili dodatne podatke o varnosti v kohorti bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem enakega odmerka dabigatraneteksilata, kot je bil predpisan v študiji RE-LY. Merila za vključitev v študijo RELY-ABLE so izpolnjevali bolniki, ki do zadnjega kontrolnega obiska v študiji RE-LY niso trajno prekinili zdravljenja s preizkušanim zdravilom. Bolniki, ki so jih vključili v 43-mesečno obdobje sledenja po končani študiji RE-LY (skupni srednji čas sledenja v študijah RE-LY in RELY-ABLE, 4,5 leta), so nadalje jemali enak, dvojno slepi odmerek dabigatraneteksilata, za katerega so bili naključno razvrščeni v študiji RE-LY. Podaljšek je zajel 5897 (49 %) bolnikov iz študije RE-LY, ki so bili že v njej naključno razvrščeni v skupino

dabigatraneteksilata, oziroma 86 % bolnikov, ki so izpolnjevali merila za vključitev v študijo RELY-ABLE.

Dodatno 2,5-letno obdobje zdravljenja v podaljšku RELY-ABLE je ob največji izpostavljenosti v skupno več kot 6 let obdobju (skupna izpostavljenost v študijah RELY in RELY-ABLE) potrdilo dolgoročne varnostne lastnosti dabigatraneteksilata za oba preizkušana odmerka, in sicer 100 mg 2-krat na dan in 150 mg 2-krat na dan. Novih z varnostjo povezanih ugotovitev ni bilo.

Stopnje opazovanih dogodkov, ki so zajemali večje in druge krvavitve, se niso razlikovale od njihovih ugotovljenih v študiji RE-LY.

Podatki neintervencijskih študij

V neintervencijski študiji (GLORIA-AF) so bili (v drugi fazi študije) prospektivno zbrani podatki o varnosti in učinkovitosti pri na novo diagnosticiranih bolnikih z NVAF, ki so prejeli dabigatraneteksilat v realnem življenju. V študijo je bilo vključenih 4859 bolnikov, ki so prejeli dabigatraneteksilat (55 % zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 43 % zdravljenih s 110 mg dvakrat na dan in 2 % zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan). Bolnike so spremljali do 2 leti. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 1,9, povprečna ocena HAS-BLED pa 1,2. Povprečen čas spremljanja z zdravljenjem je bil 18,3 meseca. Velika krvavitev se je pojavila pri 0,97 na 100 bolnik-let. O življenjsko nevarnih krvavitvah so poročali pri 0,46 na 100 bolnik-let, o intrakranialni krvavitvi pri 0,17 na 100 bolnikov-let in o krvavitvi v prebavilih pri 0,60 na 100 bolnik-let. Možganska kap se je pojavila pri 0,65 na 100 bolnikov-let.

Dodatno, v neintervencijskih študijah [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] pri več kot 134 000 starejših bolnikih z NVAF v Združenih državah (čas spremljanja z zdravljenjem je znašal več kot 37 500 bolnik-let), je bil dabigatraneteksilat (84 % bolnikov zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 16 % bolnikov zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan) povezan z zmanjšanjem tveganja za ishemično možgansko kap (razmerje ogroženosti 0,80, 95 % interval zaupanja [IZ] 0,67-0,96), intrakranialno krvavitev (razmerje ogroženosti 0,34, IZ 0,26-0,46) in umrljivost (razmerje ogroženosti 0,86, IZ 0,77-0,96) ter s povečanjem tveganja za gastrointestinalne krvavitve (razmerje ogroženosti 1,28, IZ 1,14-1,44), v primerjavi z varfarinom. Glede večjih krvavitev niso opazili razlik (razmerje ogroženosti 0,97, IZ 0,88-1,07).

Ta opažanja v realnem življenju so skladna z ugotovljenim profilom varnosti in učinkovitosti za dabigatraneteksilat v študiji RE-LY pri tej indikaciji.

Bolniki, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice

Prospektivno, randomizirano, odprto, slepo študijo z opazovanim dogodkom (PROBE) (faze IIIb) za ocenitev dvojne terapije z dabigatraneteksilatom (110 mg ali 150 mg dvakrat na dan) plus klopido­gre­l ali ticagrelor (antagonist P2Y₁₂) v primerjavi s trojno terapijo z varfarinom (prilagojeno za INR 2,0-3,0) plus klopido­gre­l ali ticagrelor in acetilsalicilna kislina, so izvedli pri 2725 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice (RE-DUAL PCI). Bolniki so bili randomizirani za dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan, dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg dvakrat na dan ali trojno terapijo z varfarinom. Starejši bolniki zunaj Združenih držav Amerike (≥ 80 let za vse države, ≥ 70 let za Japonsko) so bili naključno razporejeni v skupino z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg ali trojno terapijo z varfarinom. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni opazovani dogodek velikih krvavitev po opredelitvi ISTH ali klinično pomembna ne-velika krvavitev.

Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila 15,4 % (151 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi s 26,9 % (264 bolnikov) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (razmerje ogroženosti [RO] 0,52; 95 % IZ 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P < 0,0001$ za superiornost) in 20,2 % (154 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi s 25,7 % (196 bolnikov) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,72; 95 % IZ 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P = 0,002$ za superiornost). Velikih krvavitev po TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu) kot del opisne analize, je bilo v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom manj kot v skupini s trojno terapijo z varfarinom:

14 dogodkov (1,4 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi s 37 dogodki (3,8 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,37; 95 % IZ 0,20; 0,68; P = 0,002) in 16 dogodkov (2,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi s 30 dogodki (3,9 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,51; 95 % IZ 0,28; 0,93; P = 0,03). Obe skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom sta imeli nižje stopnje možganskih krvavitev kot ustrezna skupina s trojno terapijo z varfarinom: 3 dogodki (0,3 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi z 10 dogodki (1,0 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,30; 95 % IZ 0,08; 1,07; P = 0,06) in 1 dogodek (0,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi z 8 dogodki (1,0 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,12; 95 % IZ 0,02; 0,98; P = 0,047). Incidenca sestavljenega opazovanega dogodka smrti, trombemboličnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija) ali nenačrtovane revaskularizacije je bila v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom skupaj enakovredna skupini s trojno terapijo z varfarinom (13,7 % v primerjavi s 13,4 %; RO 1,04; 95 % IZ: 0,84; 1,29; P = 0,0047 za neinferiornost). Statističnih razlik pri posamičnih komponentah opazovanih dogodkov učinkovitosti med skupinama z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom in skupino s trojno terapijo z varfarinom ni bilo.

Ta študija je pokazala, da dvojna terapija z dabigatraneteksilatom in antagonisti P2Y₁₂ znatno zmanjša tveganje krvavitve v primerjavi s skupino s trojno terapijo z varfarinom, in neinferiornost sestavljenih trombemboličnih dogodkov pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice.

Zdravljenje GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

Učinkovitost in varnost so proučili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, replikacijskih študijah, s paralelnimi skupinami, RE-COVER in RE-COVER II. V njih so dabigatraneteksilat (150 mg dvakrat na dan) primerjali z varfarinom (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri bolnikih z akutno GVT in/ali PE. Primarni cilj študij je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu glede na pojav primarnega opazovanega dogodka, ki je bil sestavljen iz ponovitve simptomatične GVT in/ali PE in z njima povezane umrljivosti v 6-mesečnem obdobju zdravljenja.

V združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II je bilo skupno naključno razvrščenih 5153 bolnikov, zdravljenih bolnikov pa 5107.

Zdravljenje s fiksnim odmerkom dabigatrana brez spremljanja koagulacije je trajalo 174,0 dni. Pri bolnikih, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je dobivala varfarin, je bil srednji čas znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 60,6 %.

Preskušanja so pokazala, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno zdravljenju z varfarinom (meja enakovrednosti za študiji RE-COVER in RE-COVER II je 3,6 za razliko pri tveganju in 2,75 za razmerje ogroženosti).

Preglednica 27: Analiza pojavnosti primarnega in sekundarnega opazovanega dogodka (VTE je sestavljeni dogodek iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	2553	2554
Ponovitev simptomatične GVT in z njo povezane smrti	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatične GVT in smrti iz vseh vzrokov	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatična GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatična PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti zaradi VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti iz vseh vzrokov	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (preprečevanje GVT/PE)

Opravljeni sta bili dve dvojno slepi študiji s paralelnimi skupinami naključno izbranih bolnikov, ki so predhodno že jemali antikoagulacijska zdravila. V študiji RE-MEDY, v kateri so za kontrolno zdravilo uporabili varfarin, so sprejeli bolnike, ki so se zdravili že 3 do 12 mesecev in so potrebovali nadaljnje antikoagulacijsko zdravljenje, v študijo RE-SONATE, v kateri je kontrolna skupina jemala placebo, pa so sprejeli bolnike, ki so se prej že 6 do 18 mesecev zdravili z zaviralci vitamina K.

Cilj študije RE-MEDY je bil primerjati varnost in učinkovitost peroralnega dabigatraneteksilata (po 150 mg dvakrat na dan) z varnostjo in učinkovitostjo varfarina (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri dolgotrajnem zdravljenju in preprečevanju ponovitev simptomatične GVT in/ali PE. Skupno so razvrstili 2866 bolnikov, zdravljenih pa jih je bilo 2856. Zdravljenje z dabigatraneteksilatom je trajalo 6 do 36 mesecev (srednje trajanje je bilo 534,0 dni). Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, je bilo srednje obdobje znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 64,9 %.

Izsledki študije RE-MEDY so pokazali, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno tistemu z varfarinom (meja enakovrednosti: 2,85 za razmerje ogroženosti in 2,8 za razliko pri tveganju).

Preglednica 28: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) za obdobje do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-MEDY

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	1430	1426
Ponovitev simptomatične VTE in z njo povezana smrt	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,44 (0,78; 2,64)	
meja enakovrednosti	2,85	
Bolniki, ki so imeli dogodek v 18 mesecih	22	17
Kumulativna ogroženost po 18 mesecih (%)	1,7	1,4
Razlika med ogroženostmi v primerjavi z varfarinom (%)	0,4	
95-odstotni interval zaupanja		
meja enakovrednosti	2,8	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatske VTE in smrti iz vseh vzrokov	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti zaradi VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti iz vseh vzrokov	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj študije RE-SONATE je bil oceniti superiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitve simptomatične GVT in/ali PE pri bolnikih, ki so že končali 6- do 18-mesečno zdravljenje z antagonistom vitamina K. Predvideno zdravljenje je bilo 6 mesecev jemanja dabigatraneteksilata po 150 mg dvakrat na dan brez spremljanja.

Izsledki študije RE-SONATE so pokazali, da je dabigatraneteksilat v primerjavi s placebom superiorno zdravilo za preprečevanje ponovitev simptomatične GVT ali PE, vključno z nepojasnjenimi smrtmi, z zmanjšanjem tveganja iz 5,6 % na 0,4 % (relativno zmanjšanje tveganja 92 % na podlagi razmerja ogroženosti) v obdobju zdravljenja ($p < 0,0001$). Superiornost dabigatrana v primerjavi s placebom so pokazale vse sekundarne in občutljivostne analize primarnega opazovanega dogodka in vseh sekundarnih opazovanih dogodkov.

V študiji je po končanem zdravljenju sledilo 12-mesečno opazovalno obdobje. Po ukinitvi preskušane zdravila se je njegov učinek ohranil do konca opazovalnega obdobja, kar kaže, da je začetni učinek dabigatrana še trajal. Povratnega učinka ni bilo. Ob koncu obdobja sledenja je bil odstotek venskih tromboembolij pri bolnikih, ki so se zdravili z dabigatraneteksilatom 6,9 %, v skupini, ki je jemala placebo, pa 10,7 % (razmerje ogroženosti 0,61 (95-odstotni interval zaupanja 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Preglednica 29: Analiza podatkov o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-SONATE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo
Zdravljeni bolniki	681	662
Ponovitev simptomatične VTE in z njo povezane smrti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti iz vseh vzrokov	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatična GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatična PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti zaradi VTE	0 (0)	0 (0)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nepojasnjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti iz vseh vzrokov	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinične študije o preprečevanju tromboembolije pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami

V študiji II. faze so dabigatraneteksilat in varfarin preverili pri skupno 252 bolnikih z nedavno operativno vstavitvijo umetne srčne zaklopke (med bivanjem v bolnišnici) in pri bolnikih, ki so jim umetno srčno zaklopko vstavili pred več kot tremi meseci. V primerjavi z varfarinom so pri dabigatraneteksilatu opazili več tromboemboličnih dogodkov (predvsem možganskih kapi in simptomatskih/ asimptomatskih tromboz povezanih z vstavitvijo umetne zaklopke) in krvavitve. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri velikih krvavitvah prevladovali hemoragični perikardialni izlivi, zlasti pri bolnikih, ki so dabigatraneteksilat začeli uporabljati zgodaj (to je 3. dan) po operativni vstavitvi umetne srčne zaklopke (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Klinična preskušanja pri profilaksi VTE po operativni vstavitvi večjega umetnega sklepa
Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAf in
enim ali več dejavniki tveganja

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pradaxa za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo primarno preprečevanje VTE pri bolnikih po načrtovani operativni vstavitvi umetnega kolka ali kolena in indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2: 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z

nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom in 90 bolnikov v skladu s SN (1 randomiziran bolnik se ni zdravil). 168 bolnikov je bilo starih od 12 do manj kot 18 let, 64 bolnikov od 2 do manj kot 12 let, 35 bolnikov pa je bilo mlajših od 2 let. Od 267 randomiziranih bolnikov je 81 bolnikov (45,8 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 38 bolnikov (42,2 %) v skupini, ki je prejela SN, izpolnjevala merila za sestavljeni primarni opazovani dogodek (popolna raztopitev tromba, odsotnost ponovitve VTE in odsotnost umrljivosti, povezane z VTE). Zadevna razlika v stopnjah je pokazala neinferiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s SN. Skladne rezultate so na splošno opazili tudi v podskupinah: ni bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let. O ocenjenih velikih krvavitvah so poročali pri 4 bolnikih (2,3 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 2 bolnikih (2,2 %) v skupini, ki je prejela SN. V časih do prve večje krvavitve ni bilo statistično pomembne razlike. Pri 38 bolnikih (21,6 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 22 bolnikih (24,4 %) v skupini, ki je prejela SN, se je pojavila ocenjena krvavitev katere koli kategorije, večina pa je bila kategorizirana kot manjša krvavitev. O sestavljenem opazovanem dogodku ocenjene večje krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-večje (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, večje in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje.

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitvev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se dabigatraneteksilat hitro in povsem pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Cepitev predzdravila dabigatraneteksilata s hidrolizo, ki jo katalizira esteraza, v aktivno učinkovino dabigatran, je prevladujoča presnovna reakcija. Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je bila po peroralni uporabi zdravila Pradaxa približno 6,5 %.

Po peroralni uporabi zdravila Pradaxa pri zdravih prostovoljcih je za farmakokinetiko dabigatrana v plazmi značilno hitro povečanje njegove koncentracije v plazmi – C_{max} doseže med 0,5 in 2,0 ure po

aplikaciji.

Absorpcija

Študija, v kateri so ocenjevali pooperativno absorpcijo dabigatraneteksilata, je 1 do 3 ure po operaciji pokazala razmeroma počasno absorpcijo v primerjavi s podatki za zdrave prostovoljce; profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa pa je bil enakomeren in brez vrhov koncentracij v plazmi. Koncentracije v plazmi so največje 6 ur po aplikaciji v pooperativnem obdobju, kar je posledica pridruženih dejavnikov, kot so anestezija, pareza prebavil in kirurški učinki in ni povezano s peroralno obliko zdravila. Naslednja študija pa je pokazala, da je absorpcija običajno upočasnjena in zakasnjena le na dan operacije. Naslednje dni se dabigatran hitro absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi 2 uri po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dabigatraneteksilata, toda za 2 uri podaljša čas do največje koncentracije v plazmi.

Vrednosti C_{max} in AUC sta bili sorazmerni z velikostjo odmerka.

Pri peroralnem jemanju se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz hidroksipropilmetilceluloze (HPMC). Da ne bi prišlo do nenamernega povečanja biološke uporabnosti dabigatraneteksilata, morajo biti kapsule z ovojem iz HPMC v klinični rabi vedno neoporečne (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Opazili so, da je pri človeku vezava dabigatrana na beljakovine v plazmi majhna (34 do 35 %) in neodvisna od koncentracije. Volumen porazdelitve dabigatrana, ki je 60 do 70 l, je bil večji od volumna skupne vode v telesu, kar kaže na zmerno porazdelitev dabigatrana v tkivih.

Biotransformacija

Presnavljanje in izločanje dabigatrana so raziskovali po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega dabigatrana pri zdravih moških. Po intravenskem odmerku se je radioaktivno označen dabigatran pretežno izločal s sečem (85 %). Z blatom se je izločilo 6 % odmerka. Skupno se je 88 do 94 % radioaktivnega odmerka izločilo v 168 urah po odmerku.

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoeksponentno zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 30.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

V študijah faze I je izpostavljenost (AUC) dabigatranu po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri odraslih prostovoljcih z zmerno ledvično insuficienco (CrCl med 30 in 50 ml/min) približno 2,7-krat večja kot pri osebah brez ledvične insuficiencie.

Pri majhnem številu odraslih prostovoljcev s hudo ledvično insuficienco (CrCl 10 do 30 ml/min) je

bila izpostavljenost (AUC) dabigatranu približno 6-krat večja in njegova razpolovna doba približno 2-krat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficience (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preglednica 30: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim ledvičnim delovanjem

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 - ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 - ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo ledvično okvaro (opredeljeno kot očistek kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min), ki so prejeli 75 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Pri takšnem režimu zdravljenja je geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije, ki je izmerjena tik pred dajanjem naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

Očistek dabigatrana med hemodializo so proučevali pri 7 odraslih bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni in brez atrijske fibrilacije. Hitrost pretoka dializata je bila 700 ml/min, dializa je trajala štiri ure, hitrost pretoka krvi pa je bila 200 ml/min ali 350 do 390 ml/min. Dializa je odstranila 50 % do 60 % koncentracije dabigatrana. Količina snovi, ki se izloči med dializo, je sorazmerna hitrosti pretoka krvi vse do hitrosti pretoka krvi 300 ml/min. Antikoagulacijsko delovanje dabigatrana se je manjšalo z manjšanjem njegovih koncentracij v plazmi, na farmakokinetično/farmakodinamično razmerje pa postopek ni vplival.

V študiji RE-LY je bila mediana vrednost CrCl 68,4 ml/min. Pri skoraj polovici (45,8 %) bolnikov, ki jih je zajela študija RE-LY, je bil CrCl > 50 do < 80 ml/min. Bolniki z zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) so imeli v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (CrCl ≥ 80 ml/min) pred odmerkom in po odmerku povprečno 2,29- oziroma 1,81-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi.

Mediana CrCl je bila v študiji RE-COVER 100,3 ml/min. Blago ledvično okvaro (CrCl > 50 do < 80 ml/min) je imelo 21,7 % bolnikov, zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) pa 4,5 % bolnikov. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so imeli v stanju dinamičnega ravnovesja pred odmerkom povprečno 1,7- oziroma 3,4-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi kot tisti s CrCl > 80 ml/min. V študiji RE-COVER II so bile vrednosti CrCl podobne.

V študijah RE-MEDY in RE-SONATE sta bili mediani CrCl 99,0 ml/min oziroma 99,7 ml/min. CrCl > 50 do < 80 ml/min je imelo 22,9 % oziroma 22,5 % bolnikov, CrCl med 30 in 50 ml/min pa 4,1 % oziroma 4,8 % bolnikov.

Starejši bolniki

Specifične farmakokinetične študije faze I pri starejših osebah so pokazale 40- do 60-odstotno povečanje AUC in več kot 25-odstotno povečanje C_{max} v primerjavi z mladimi osebami.

Vpliv starosti na izpostavljenost dabigatranu so potrdili v študiji RE-LY, v kateri so bile najmanjše koncentracije pri 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri 12 odraslih osebah z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh B) niso zasledili spremembe pri izpostavljenosti dabigatranu v primerjavi z 12 kontrolnimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa

Najmanjše koncentracije dabigatrana so dosegli odrasli bolniki s telesno maso nad 100 kg, in sicer za približno 20 % manjše kot pri bolnikih s telesno maso 50 do 100 kg. Večina (80,8 %) preizkušancev je imela telesno maso med ≥ 50 in < 100 kg. Med temi niso ugotovili jasno izraženih razlik (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za odrasle bolnike s telesno maso 50 kg ali manj je na voljo malo kliničnih podatkov.

Spol

Izpostavljenost učinkovini v študijah o preprečevanju VTE je bila približno 40 % do 50 % večja pri bolnicah, prilagajanja odmerka pa ne priporočajo. Med bolniki z atrijsko fibrilacijo so imele ženske povprečno za 30 % večje koncentracije tik pred odmerkom in po odmerku. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Etnični izvor

Pri belcih, Afroameričanih, hispanih, Japoncih in Kitajcih niso ugotovili medetničnih razlik v dabigatranovi farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Pediatrična populacija

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Farmakokinetične interakcije

Študije interakcij *in vitro* niso pokazale zaviranja ali indukcije glavnih izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenašalcem P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili posledica prekomernega farmakodinamičnega učinka dabigatrana.

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

V študiji toksičnosti pri mladičih, izvedeni na podganah Han Wistar, je bila umrljivost povezana s krvavitvami pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, pri katerih so krvavitve opazili pri odraslih živalih. Tako pri odraslih podganah kot pri mladičih je umrljivost verjetno povezana s pretirano farmakološko aktivnostjo dabigatrana v povezavi z uporabo mehanskih sil med odmerjanjem in ravnanjem. Podatki študije toksičnosti pri mladičih niso pokazali niti povečane občutljivosti glede toksičnosti niti kakršne koli toksičnosti, specifične za mladiče živali.

V doživljenjskih toksikoloških študijah pri podganah in miših niti pri dajanju največjih odmerkov do 200 mg/kg ni bilo znakov možnih tumorogenih učinkov dabigatrana.

Dabigatran, aktivni del dabigatraneteksilata mesilata, je obstojen v okolju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina
arabski gumi
hipromeloza
dimetikon 350
smukec
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule

karagenan
kalijev klorid
titanov dioksid
indigotin
hipromeloza

Črno tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot in platenka

3 leta

Po odprtju platenke morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.

Platenka

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.
Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani aluminijasti deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10 × 1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 10, 30 ali 60 trdih kapsul.

Skupno pakiranje s 3 enotami po 60 × 1 trdo kapsulo (180 trdih kapsul). Vsaka posamezna enota skupnega pakiranja vsebuje 6 perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotov s posameznimi

odmerki s po 10×1 trdo kapsulo.

Skupno pakiranje z 2 enotama po 50×1 trdo kapsulo (100 trdih kapsul). Vsaka posamezna enota skupnega pakiranja vsebuje 5 perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo.

Perforirani aluminijasti beli deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 60 trdih kapsul.

Plastenka iz propilena z navojno zaporko s 60 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko boste kapsule zdravila Pradaxa jemali iz pretisnega omota, upoštevajte naslednja navodila:

- Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.
- Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.
- Trdih kapsul ne smete potiskati skozi folijo na pretisnem omotu.
- Folijo na pretisnem omotu odlepите šele, ko boste potrebovali trdo kapsulo.

Ko boste jemali trde kapsule iz plastenke, morate upoštevati naslednja navodila:

- Zaporko odprete tako, da jo potisnete navzdol in zavrtite.
- Takoj, ko vzamete kapsulo ven, vrnite zaporko na plastenko in jo tesno zaprite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. marec 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Potiskane kapsule s svetlo modrim, neprozornim pokrovčkom in belim, neprozornim telesom, velikosti 0 (približno 22 × 8 mm), napolnjene z rumenkastimi peletami. Na pokrovčku kapsule je vtisnjen znak podjetja Boehringer Ingelheim, na njenem telesu pa oznaka »R150«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAF) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so predhodna možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno popuščanje (stopnja ≥ II po razvrstitvi Newyorške zveze za srce (NYHA)), sladkorna bolezen, hipertenzija.

Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih.

Zdravljenje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od časa, ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano, do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri menjavanju oblike zdravila bo morda treba spremeniti predpisani odmerki. Odmerek, naveden v ustreznih preglednici za odmerjanje za določeno obliko zdravila, je treba predpisati glede na telesno maso in starost otroka.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

Priporočeni odmerki dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila o odmerjanju pri SPAF, GVT in PE

	Priporočilo o odmerjanju
Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan
Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)	300 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 150 mg, dvakrat na dan, po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni
<u>Priporočeno zmanjšanje odmerka</u>	
Bolniki, stari ≥ 80 let	Dnevni odmerek 220 mg dabigatraneteksilata, in sicer kot eno kapsulo po 110 mg, dvakrat na dan
Bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil	
<u>Razmisliti o zmanjšanju odmerka</u>	
Bolniki, stari od 75 do 80 let	Dnevni odmerek dabigatraneteksilata 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja trombembolije in tveganja krvavitve
Bolniki z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek (CrCl) 30-50 ml/min)	
Bolniki z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom	
Drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve	

Priporočilo o uporabi 220 mg dabigatraneteksilata pri GVT/PE, ki ga bolnik vzame kot eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan, temelji na farmakokinetičnih in farmakodinamičnih analizah in v takšnih kliničnih razmerah še ni raziskano. Glejte spodaj in poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2.

Bolnike je treba poučiti, da se morajo v primeru neprenašanja dabigatraneteksilata nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom, ki jim bo zdravilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdravljenjem za preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ob sočasni atrijski fibrilaciji ali pri GVT/PE.

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom

Vsi bolniki in zlasti starejši (> 75 let), ker je ledvična okvara pri tej starostni skupini pogosta:

- Delovanje ledvic je treba na podlagi izračuna kreatininskega očistka (CrCl) oceniti pred začetkom zdravljenja z dabigatraneteksilatom, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro (tj. CrCl < 30 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).
- Delovanje ledvic je treba oceniti pri sumu na njegovo poslabšanje med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in sočasnem jemanju nekaterih zdravil).

Dodatne zahteve pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let:

- Med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom je treba oceniti delovanje ledvic najmanj enkrat letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil).

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min) je treba oceniti po Cockcroft-Gaultovi metodi.

Trajanje uporabe

Trajanje uporabe dabigatraneteksilata pri indikacijah za SPAF, GVT in PE je navedeno v

preglednici 2.

Preglednica 2: Trajanje uporabe za SPAF in GVT/PE

Indikacija	Trajanje uporabe
SPAF	Zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno.
GVT/PE	Trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristijo zdravljenja in tveganjem krvavitve individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4). Kratkotrajno zdravljenje (najmanj 3 mesece) mora temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatični GVT ali PE.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščeni odmerek.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri njih razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravlila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravlila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonistom vitamina K:

Začetek zdravljenja z antagonistom vitamina K je treba določiti na podlagi CrCl:

- CrCl $\geq$ 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata;
- CrCl $\geq$ 30- < 50 ml/min, zdravljenje z antagonistom vitamina K je treba začeti 2 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bi bil učinek antagonist vitamina K z INR meritvijo merodajen šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilat:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2,0.

Kardioverzija (SPAF)

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata.

Kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije (SPAF)

Kateterska ablacija je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Zdravljenja z dabigatraneteksilatom ni potrebno prekinjati (glejte poglavje 5.1).

Perkutana koronarna intervencija (PKI) z vstavitvijo žilne opornice (SPAF)

Bolniki z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice, se lahko zdravijo z dabigatraneteksilatom v kombinaciji z antitrombotiki, ko je dosežena hemostaza (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Za spremembe odmerkov pri tej skupini bolnikov glejte preglednico 1 zgoraj.

Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitve

Bolnike s povečanim tveganjem krvavitve (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.1 in 5.2) je treba natančno spremljati (da bi odkrili znake krvavitve ali anemije). O prilagoditvi odmerka se odloči zdravnik na podlagi ocene med možno koristjo in tveganjem tega zdravljenja pri posameznem bolniku (glejte preglednico 1 zgoraj). Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test (glejte poglavje 4.4). Če je izpostavljenost dabigatranu pri bolnikih z velikim tveganjem krvavitve povečana, je zanje priporočen zmanjšan odmerek 220 mg, to je ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan. Če se pojavi klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečanega tveganja večje krvavitve v prebavilih presoditi o zmanjšanju odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Zdravljenje bolnikov s hudo ledvično okvaro ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro ($\text{CrCl} 50 - \leq 80 \text{ ml/min}$) prilagajanje odmerka ni potrebno. Priporočeni odmerek dabigatraneteksilata za bolnike z zmerno ledvično okvaro ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) je prav tako 300 mg, to je po eno kapsulo po 150 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba presoditi o zmanjšanju odmerka dabigatraneteksilata na 220 mg, po eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natančen klinični nadzor.

Sočasna uporaba dabigatraneteksilata z blagimi do zmernimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp), to so amjodaron, kinidin ali verapamil

Odmerka za sočasno uporabo z amjodaronom ali kinidinom ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z verapamilom, je priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte preglednico 1 zgoraj in poglavji 4.4 in 4.5). V tem primeru je treba jemati dabigatraneteksilat in verapamil hkrati.

Telesna masa

Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2), toda priporočamo natančno klinično spremljanje pri bolnikih s telesno maso $< 50 \text{ kg}$ (glejte poglavje 4.4).

Spol

Odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Dabigatraneteksilat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAF.

Zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih

Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba zdravljenje uvesti po predhodnem zdravljenju.

Kapsule dabigatraneteksilata je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek kapsul dabigatraneteksilata temelji na telesni masi in starosti bolnika, kot je prikazano v preglednici 3. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v preglednici odmerjanja, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Preglednica 3: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnika v kilogramih (kg) in starost v letih

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do < 13	od 8 do < 9	75	150
od 13 do < 16	od 8 do < 11	110	220
od 16 do < 21	od 8 do < 14	110	220
od 21 do < 26	od 8 do < 16	150	300
od 26 do < 31	od 8 do < 18	150	300
od 31 do < 41	od 8 do < 18	185	370
od 41 do < 51	od 8 do < 18	220	440
od 51 do < 61	od 8 do < 18	260	520
od 61 do < 71	od 8 do < 18	300	600
od 71 do < 81	od 8 do < 18	300	600
> 81	od 10 do < 18	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

300 mg: dve 150-mg kapsuli ali štiri 75-mg kapsule
260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
220 mg: dve 110-mg kapsuli
185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
150 mg: ena 150-mg kapsula ali dve 75-mg kapsuli

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo, uporabljeno za oceno kreatinina, je treba preveriti pri lokalnem laboratoriju).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z eGFR < 50 ml/min/1,73 m² z dabigatraneteksilatom je

kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolnike z $eGFR \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je treba zdraviti z odmerkom v skladu s preglednico 3.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati delovanje ledvic.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo in tveganjem individualno prilagoditi.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti. Nikoli se za nadomestitev izpuščenega odmerka ne sme vzeti dvojnega odmerka.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Bolnikom ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri bolniku razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K:

Pri bolnikih je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bo ocena učinka antagonista vitamina K z meritvijo INR merodajna šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR interpretirati previdno.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilat:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je $INR < 2,0$.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Kapsule je možno jemati s hrano ali brez hrane. Kapsule je treba pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec.

Bolnike je treba poučiti, da kapsul ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve (glejte poglavji 5.2 in 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda ledvična okvara ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) pri odraslih bolnikih,

- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. To lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, rivaroksabana, apiksaban itd.), razen v določenih primerih. Ti so zamenjava antikoagulantne terapije (glejte poglavje 4.2), kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra, ali kadar je NFH apliciran med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.5);
- jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje;
- sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5);
- umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitve

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem krvavitve ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjem padcu hemoglobina in/ali hematokrita ali znižanju krvnega tlaka je treba iskati mesto krvavitve.

Za ukrepanje pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah, ko je treba antikoagulacijski učinek dabigatrana hitro izničiti, je za odrasle bolnike na voljo specifična protitučinkovina idarucizumab. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo. Pri odraslih bolnikih so druge možnosti sveža polna kri ali sveža zamrznjena plazma, koncentriranje koagulacijskih faktorjev (aktivirano ali neaktivirano), rekombinantni faktor VIIa ali trombocitni koncentraciji (glejte tudi poglavje 4.9).

V kliničnih preskušanjih je bila uporaba dabigatraneteksilata povezana z večjim odstotkom večjih krvavitev v prebavilih. Povečano tveganje so opazili pri starejših (≥ 75 let) pri odmerjanju 150 mg dvakrat na dan. Nadaljnji dejavniki tveganja (glejte tudi preglednico 4) so tudi sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) in prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa.

Dejavniki tveganja

V preglednici 4 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve.

Preglednica 4: Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Farmakodinamični in kinetični dejavniki	Starost ≥ 75 let
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> • zmerna ledvična okvara pri odraslih bolnikih (30-50 ml/min CrCl) • močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5) • sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp (npr. amjodarona, verapamila, kinidina in ticagrelorja; glejte poglavje 4.5) <u>Manj pomembni:</u> • majhna telesna masa (< 50 kg) pri odraslih bolnikih
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	• ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopidoogrel • NSAR • SSRI ali SNRI • druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitev	• prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi • trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov • nedavna biopsija, večja poškodba • bakterijski endokarditis • ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

O odraslih bolnikih s telesno maso pod 50 kg je malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

Pri poškodbah, bolezenskih stanjih, postopkih in/ali zdravljenju z zdravili (kot so NSAR, antitrombotiki, SSRI in SNRI, glejte poglavje 4.5), ki pomembno povečajo nevarnost večje krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

Za pediatrične bolnike z dejavniki tveganja, vključno z bolniki z aktivnim meningitisom, encefalitisom in znotrajlobanjskim abscesom (glejte poglavje 5.1), je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih dabigatraneteksilat uvedemo le, če je pričakovana korist večja od tveganj krvavitve.

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije, priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 4). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amjodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitve priporočamo pozorno spremljanje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z NSAR (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved, morajo dabigatraneteksilat prenehati jemati (glejte tudi poglavje 4.3).

Če se pojavi huda krvavitev, moramo zdravljenje ukiniti, preiskati izvor krvavitve in presoditi o morebitni uporabi specifične protitrombocitne (idarucizumab) pri odraslih bolnikih. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Uporaba zaviralcev protonске črpalke

Za preprečevanje krvavitev iz prebavil je smotno presoditi o uporabi zaviralca protonске črpalke. V primeru pediatričnih bolnikov je treba upoštevati lokalna priporočila iz informacij o zdravilu za zaviralce protonске črpalke.

Laboratorijski parametri za koagulacijo

Čeprav pri uporabi tega zdravila na splošno ni treba rutinsko spremljati antikoagulacije, je merjenje dabigatranovega antikoagulacijskega učinka lahko v pomoč pri odkrivanju prevelike izpostavljenosti dabigatranu, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja.

Koristne podatke je možno pridobiti z razredčitvenim preskusom za določanje trombinskega časa (dTT – diluted thrombin time), ekarinskim časom koagulacije (EKT) in aktiviranim delnim trombotoplastinskim časom (aPTČ), vendar je treba njihove rezultate razlagati previdno zaradi variabilnosti med testi (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatraneteksilatom, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Preglednica 5 kaže najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve. Ustrezne mejne vrednosti za pediatrične bolnike niso znane (glejte poglavje 5.1)

Preglednica 5: Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih testov pri odraslih bolnikih, ki lahko kažejo na zvečano tveganje za krvavitve

Preskus (najnižja vrednost)	Indikacija
	SPAF in GVT/PE
dTT [ng/ml]	> 200
EKT [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 3
aPTČ [x-kratna zgornja meja normalne vrednosti]	> 2
INR	ga ne določamo

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

O uporabi fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je treba presoditi, če bolnikove vrednosti dTT, EKT ali aPTČ niso večje od zgornje meje normalne vrednosti glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatraneteksilat, obstaja med kirurškimi posegi ali invazivnimi postopki povečano tveganje krvavitve. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Bolniki lahko med kardioverzijo nadaljujejo jemanje dabigatraneteksilata. Zdravljenja z

dabigatraneteksilat (150 mg dvakrat na dan) pri bolnikih, pri katerih bo izvedena kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije, ni potrebno prekinjati (glejte poglavje 4.2).

Če zdravljenje zaradi posega začasno prekinemo, sta potrebna previdnost in zagotovljeno spremljanje antikoagulacijskega učinka. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se lahko podaljša dabigatranov očistek (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pred vsakim postopkom. V teh primerih lahko s koagulacijskim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1) preverimo, ali je hemostaza še neustrezna.

Nujna operacija ali nujni posegi

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Za hitro izničenje antikoagulacijskega učinka dabigatrana je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab). Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Po izničenju učinka dabigatrana so bolniki izpostavljeni tveganju za trombotične dogodke, ki jih lahko povzroči njihova osnovna bolezen. Dabigatraneteksilat lahko bolnik ponovno prejme 24 ur po dajanju idarucizumaba, če je njegovo klinično stanje stabilno in je zagotovljena ustrezna hemostaza.

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Kadar je možno, je treba operacijo oziroma intervencijo odložiti, dokler od zadnjega odmerka ne poteče najmanj 12 ur. Če operacije ni mogoče odložiti, lahko obstaja povečano tveganje krvavitve. O tem tveganju krvavitve je treba presoditi glede na nujnost intervencije.

Načrtovana operacija

Kadar je možno, je treba dabigatraneteksilat ukiniti najmanj 24 ur pred invazivnim ali kirurškim posegom. Pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve in pri velikih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

V preglednici 6 so zbrana navodila o ukinitvi zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih.

Preglednica 6: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih

Delovanje ledvic (CrCl v ml/min)	Ocenjena razpolovna doba (ure)	Dabigatraneteksilat je treba ukiniti pred načrtovanim kirurškim posegom	
		Veliko tveganje krvavitve ali večja operacija	Standardno tveganje
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 ur pred
≥ 50 - < 80	~ 15	2 do 3 dni pred	1 do 2 dni pred
≥ 30 - < 50	~ 18	4 dni pred	2 do 3 dni pred (> 48 ur)

Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 7.

Preglednica 7: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Ukiniti dabigatran pred načrtovanim kirurškim posegom
> 80	24 ur pred
50-80	2 dni pred
< 50	Teh bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Pri postopkih, kot je spinalna anestezija, je potrebna popolna hemostazna funkcija.

Tveganje za spinalni ali epiduralni hematoma je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po odstranitvi katetra morata pred prvim odmerkom dabigatraneteksilata preteči najmanj 2 uri. Bolnike je treba pogosto spremljati, da bi odkrili nevrološke znake in simptome spinalnih ali epiduralnih hematomov.

Pooperativno obdobje

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom nadaljevati/uvesti takoj, ko nam klinične razmere omogočajo in je vzpostavljena primerna hemostaza.

Bolnike, ki jih ogroža krvavitev ali pri katerih obstaja nevarnost prevelike izpostavljenosti, predvsem tiste z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte tudi preglednico 4), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z velikim tveganjem umrljivosti med operacijo in intrinzičnimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke

O učinkovitosti in varnosti dabigatraneteksilata pri teh bolnikih je malo podatkov, zato jih je treba zdraviti previdno.

Jetna okvara

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so iz glavnih kliničnih preskušanj izključili. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetna okvara ali jetrna bolezen, ki bi lahko vplivala na preživetje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Interakcija z induktorji P-gp

Pri sočasnem dajanju induktorjev P-gp je pričakovano zmanjšanje koncentracije dabigatrana v plazmi in se jih je treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z dabigatraneteksilatom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiopolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Miokardni infarkt (MI)

V študiji faze III RE-LY (SPAF) je skupna pojavnost miokardnih infarktov na leto med zdravljenjem z

dabigatraneteksilat v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan dosegla 0,82 %, dabigatraneteksilat v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan 0,81 %, in varfarinom 0,64 %, kar pomeni numerično povečanje relativnega tveganja ob dabigatranu za 29 % in 27 % v primerjavi z varfarinom (glejte poglavje 5.1). Absolutno tveganje miokardnega infarkta je bilo ne glede na zdravljenje največje pri podskupinah bolnikov, pri katerih je bilo relativno tveganje podobno. To so bolniki s prebolelim miokardnim infarktom, stari 65 let in starejši, s sladkorno boleznijo ali koronarno arterijsko boleznijo, z iztisnim deležem levega prekata < 40 %, in bolniki z zmerno ledvično disfunkcijo. Tveganje miokardnega infarkta je bilo prav tako povečano pri bolnikih, ki so sočasno jemali acetilsalicilno kislino in klopidoogrel ali samo klopidoogrel.

V treh študijah faze III GVT/PE, v katerih so za kontrolo uporabili aktivno zdravilo, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, večja kot pri tistih, ki so prejeli varfarin: 0,4 % v primerjavi z 0,2 % v kratkotrajnih študijah RE-COVER in RE-COVER II ter 0,8 % v primerjavi z 0,1 % v dolgotrajni študiji RE-MEDY V slednji je bilo povečanje statistično značilno $p = 0,022$.

V študiji RE-SONATE, v kateri so dabigatraneteksilat primerjali s placebom, je bila stopnja pojavnosti miokardnega infarkta 0,1 % pri bolnikih, ki so jemali dabigatraneteksilat, in 0,2 % pri tistih, ki so jemali placebo.

Bolniki z aktivnim rakom (GVT/PE, pediatrični bolniki z VTE)

Učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih z GVT ali PE in aktivnim rakom še nista raziskani. O učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih z aktivnim rakom je na voljo malo podatkov.

Pediatrična populacija

Pri nekaterih zelo specifičnih pediatričnih bolnikih, npr. bolnikih z boleznijo tankega črevesa, pri kateri je lahko prizadeta absorpcija, je treba razmisliti o uporabi antikoagulantov, ki se daje parenteralno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

S prenašalcem povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 8) predvidoma poveča koncentracijo dabigatrana v plazmi.

Če ni posebej opisano drugače, je treba sočasno dajanje dabigatrana in močnih zaviralcev P-gp natančno klinično spremljati (zaradi odkrivanja znakov krvavitve ali anemije). V kombinaciji z nekaterimi zaviralci P-gp so lahko potrebna zmanjšanja odmerkov (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 5.1).

Preglednica 8: S prenašalcem povezane interakcije

<u>Zaviralci P-gp</u>	
<i>Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)</i>	
Ketokonazol	Enkratni peroralni odmerek ketokonazola po 400 mg je za 2,38-krat povečal skupni dabigatranov $AUC_{0-\infty}$ in za 2,35-krat C_{max} . Po večkrat ponovljenem peroralnem odmerku po 400 mg enkrat na dan pa sta se vrednosti povečali za 2,53-krat oz. 2,49-krat.
Dronedaron	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in dronedarona sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} dabigatrana povečali približno 2,4-krat oziroma 2,3-krat, po večkratnem dajanju po 400 mg dronedarona dvakrat na dan in približno 2,1-krat oziroma 1,9-krat po dajanju enkratnega odmerka po 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Na podlagi rezultatov <i>in vitro</i> se lahko pričakuje podoben učinek kot pri ketokonazolu.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Pokazalo se je, da sočasno dajanje dabigatraneteksilata s fiksno kombinacijo zaviralcev P-gp, glekaprevirja/pibrentasvirja, poveča izpostavljenost dabigatranu in lahko poveča tveganje za krvavitev.
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Takrolimus	Ugotovljeno je bilo, da je imel takrolimus <i>in vitro</i> podoben zaviralni učinek na P-gp, kot je bil opažen pri itrakonazolu in ciklosporinu. Dabigatraneteksilat skupaj s takrolimusom ni bil klinično raziskan. Toda manjše število kliničnih podatkov za drugi substrat P-gp (everolimus) kaže, da je zaviralni učinek na P-gp pri takrolimusu šibkejši od opaženega pri močnih zaviralcih P-gp.
<i>V primeru sočasne uporabe je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4)</i>	
Verapamil	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila, sta se dabigatranovi vrednosti C_{max} in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem dabigatraneteksilata (C_{max} se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje C_{max} za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje C_{max} za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat). Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije (C_{max} se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amjodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amjodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amjodarona in njegovega aktivnega presnovka DEA nista bistveno spremenila. AUC dabigatrana se je povečala za približno 1,6-krat, C_{max} pa za približno 1,5-krat. Zaradi amjodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amjodarona (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
Kinidin	Kinidin so dajali v odmerkih po 200 mg vsako drugo uro do skupnega odmerka 1000 mg. Dabigatraneteksilat so dajali dvakrat na dan 3 zaporedne dni, tretji dan s kinidinom ali brez njega. Dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ sta se med sočasnim dajanjem kinidina povprečno povečali za 1,53-krat oziroma 1,56-krat (glejte

	poglavji 4.2 in 4.4).
Klaritromicin	Ko so zdravim prostovoljcem dajali klaritromicin (500 mg 2-krat na dan) hkrati z dabigatraneteksilatom, se je AUC povečala za približno 1,19-krat, C_{max} pa za približno 1,15-krat.
Ticagrelor	Ko so enkratni odmerki dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom ticagrelorja po 180 mg, sta se AUC in C_{max} dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih ticagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, C_{max} in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg in dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatraneteksilata povečali, in sicer za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg dve uri po dajanju odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali manj, in sicer za 1,27-krat oziroma 1,23-krat. Takšno jemanje z zamikom je priporočeni način uporabe pri uvajanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom. Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerki) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<u>Induktorji P-gp</u>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepin ali fenitoin	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša dabigatranovo koncentracijo. Pri predhodnem dajanju preizkušane induktorja rifampicina v odmerkih po 600 mg enkrat na dan, 7 dni, sta se skupna najvišja koncentracija dabigatrana in izpostavljenost zmanjšala za 65,5 % oziroma 67 %. Indukcijski učinek se je zmanjšal, kar je povzročilo, da se je izpostavljenost dabigatranu do 7. dne po ukinitvi rifampicina približala referenčni izpostavljenosti. Po naslednjih sedmih dneh niso zasledili nadaljnjega povečanja biološke uporabnosti.
<u>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</u>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.

<i>Substrat P-gp</i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilat: antikoagulantni, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulantni (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran in sulfinpirazon (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz III. faze študije RE-LY (glejte poglavje 5.1) kažejo, da se pri sočasni uporabi drugih peroralnih in parenteralnih antikoagulantov za približno 2,5-krat poveča število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu, predvsem pri zamenjavi enega antikoagulant z drugim (glejte poglavje 4.3). Poleg tega se pri sočasni uporabi antitrombotikov, ASK ali klopidozela približno podvoji število večjih krvavitev, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu (glejte poglavje 4.4).

NFH smemo dajati v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra ali med katetrsko ablacijo zaradi atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 9: Medsebojno delovanje z antikoagulantni in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilat ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v študiji RE-LY tveganje krvavitve ob dajanju dabigatraneteksilata in varfarina povečalo za 50 %.
Klopidozel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidozela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidozelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{t,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidozela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidozela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{t,ss}$ in $C_{max,ss}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASK	Sočasno jemanje ASK in 150 mg dabigatraneteksilata, dvakrat na dan, lahko poveča tveganje katere koli krvavitve z 12 % na 18 % pri odmerku po 81 mg ASK in na 24 % pri odmerkih po 325 mg ASK (glejte poglavje 4.4).
NMH	Sočasne uporabe NMH, kot je enoksaparin in dabigatraneteksilata, niso posebej raziskovali. Po prehodu s 3-dnevnega zdravljenja z enim odmerkom enoksaparina po 40 mg sc. na dan, je bila 24 ur po zadnjem odmerku enoksaparina izpostavljenost dabigatranu nekoliko manjša kot po dajanju samega dabigatraneteksilata (enkratnega odmerka po 220 mg). Aktivnost anti-FXa/FIIa je bila po dajanju dabigatraneteksilata ob predzdravljenju z enoksaparinom večja kot po zdravljenju s samim dabigatraneteksilat. Menijo, da je bila to posledica prenosa učinka zdravljenja z enoksaparinom, ki velja za klinično nepomembno. Na druge antikoagulacijske teste, povezane z uporabo dabigatrana pa predzdravljenje z enoksaparinom ni pomembneje vplivalo.

Druga medsebojna delovanja

Preglednica 10: Druga medsebojna delovanja

<i>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI in SNRI so povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah v študiji RE-LY.
<i>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</i>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju zdravila Pradaxa in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z zdravilom Pradaxa v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost zdravila Pradaxa.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

Dabigatraneteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokroma P450 ter *in vitro* ne vplivata na encime človeškega citokroma P450. Zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili pri dabigatranu ne pričakujemo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Pradaxa pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljive vplive na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Pradaxa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

V študijah na živalih se je učinek na plodnost samic pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Drugih učinkov na plodnost samic niso ugotovili. Ni bilo vpliva na plodnost

samcev. Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso plodov in manjšo viabilnost zarodkov in plodov ter pogostnejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (po odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabigatraneteksilat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dabigatraneteksilat so ocenjevali v kliničnih preskušanjih pri skupno približno 64 000 bolnikih, od tega se je približno 35 000 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 22 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki so zdravilo jemali za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov (dolgotrajno zdravljenje do 3 leta), pri 14 % bolnikov, ki so se zdravili zaradi GVT/PE in pri 15 % bolnikov, ki so zdravljenje prejemali za preprečitev GVT/PE.

Dogodki, o katerih najpogosteje poročajo, so krvavitve, ki so se pojavile pri približno 16,6 % bolnikov z atrijsko fibrilacijo, ki dolgotrajno jemljejo zdravilo za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, in pri 14,4 % odraslih bolnikov, ki se zdravijo zaradi GVT/PE. Nadalje se je krvavitev pojavila pri 19,4 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-MEDY (odrasli bolniki), in pri 10,5 % bolnikov, ki so zdravilo jemali za preprečitev GVT/PE v preskušanju RE-SONATE (odrasli bolniki).

Ker populaciji bolnikov, ki prejemajo zdravljenje pri teh treh indikacijah, niso primerljive in sodijo krvavitve v več skupin organskih sistemov, je povzetek velikih in vseh krvavitev razdeljen po indikacijah. Podan je v preglednicah 12-15.

Čeprav je bila v kliničnih študijah sicer redka, se lahko pojavi večja ali huda krvavitev in ne glede na mesto krvavitve lahko povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 11 so navedeni neželeni učinki iz študij in podatki iz obdobja trženja za indikacije preprečevanja tromboembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, zdravljenja GVT/PE in preprečevanja GVT/PE. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 11: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost	
	Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	Zdravljenje GVT/PE in preprečevanje GVT/PE
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
anemija	pogosti	občasni
znižana raven hemoglobina	občasni	neznana pogostnost
trombocitopenija	občasni	redki
znižana raven hematokrita	redki	neznana pogostnost
nevtropenija	neznana pogostnost	neznana pogostnost
agranulocitoza	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		
preobčutljivost za zdravilo	občasni	občasni
izpuščaj	občasni	občasni
pruritus	občasni	občasni
anafilaktična reakcija	redki	redki
angioedem	redki	redki
urtikarija	redki	redki
bronhospazem	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni živčevja		
znotrajlobanjska krvavitev	občasni	redki
Žilne bolezni		
hematom	občasni	občasni
krvavitev	občasni	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
epistaksa	pogosti	pogosti
hemoptiza	občasni	občasni
Bolezni prebavil		
krvavitev iz prebavil	pogosti	pogosti
trebušna bolečina	pogosti	občasni
driska	pogosti	občasni
dispepsija	pogosti	pogosti
navzea	pogosti	občasni
krvavitev iz zadnjika	občasni	pogosti
krvavitev iz hemoroidov	občasni	občasni
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	občasni	občasni
gastroezofagitis	občasni	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	občasni	občasni
bruhanje	občasni	občasni
disfagija	občasni	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	občasni	občasni
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni	občasni
povečanje jetrnih encimov	redki	občasni
hiperbilirubinemija	redki	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja		

kožna krvavitve	pogosti	pogosti
alopecija	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
hemartroza	redki	občasni
Bolezni sečil		
urogenitalna krvavitve, tudi hematurija	pogosti	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
krvavitve na mestu vboda	redki	redki
krvavitve na mestu vstavitve katetra	redki	redki
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		
krvavitve pri poškodbah	redki	občasni
krvavitve na mestu incizije	redki	redki

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba dabigatraneteksilata povezana s povečanim tveganjem prikritih ali odkritih krvavitve iz katerega koli tkiva ali organa. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve in/ali anemije. V kliničnih preskušanjih so pogosteje opazili sluznične krvavitve (npr. iz prebavil, urogenitalnega sistema) med dolgotrajnim zdravljenjem z dabigatraneteksilatom, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikritih krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabeledost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantni. Za odrasle bolnike je v primeru krvavitve, ki je ni mogoče nadzorovati, na voljo specifična protitokovna za dabigatran – idarucizumab (glejte poglavje 4.9).

Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo z enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

V preglednici 12 so navedene krvavitve, razdeljene na večje in vse krvavitve, iz ključne študije, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo.

Preglednica 12: Dogodki krvavitv v študiji, v kateri so proučevali preprečevanje trombembolične možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Večja krvavitev	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakranialna krvavitev	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Krvavitev v prebavilih	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Usodna krvavitev	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Manjša krvavitev	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Vse krvavitve	1759 (14,78 %)	1997 (16,60 %)	2169 (18,39 %)

Pri preizkušancih, ki so bili naključno razvrščeni na zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan ali 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje življenjsko nevarnih krvavitv in intrakranialne krvavitve značilno manjše kot pri tistih, ki so jemali varfarin [$p < 0,05$]. Pri obeh jakostih dabigatraneteksilata je bil statistično značilno manjši tudi odstotek vseh krvavitv. Pri preizkušancih, ki so bili naključno uvrščeni v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 110 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitv značilno manjše kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 0,81 [$p = 0,0027$]). Pri preizkušancih, naključno uvrščenih v zdravljenje z dabigatraneteksilatom po 150 mg dvakrat na dan, je bilo tveganje večjih krvavitv v prebavilih značilno večje kot v skupini, ki je jemala varfarin (razmerje ogroženosti 1,48 [$p = 0,0005$]). Ta učinek so pretežno opazili pri 75-letnih bolnikih ali starejših.

Klinična korist zdravljenja z dabigatranom ostaja nespremenjena pri preprečitvi možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov ter zmanjšanju tveganja intrakranialne krvavitve v primerjavi z varfarinom v posameznih podskupinah z boleznimi, kot so: ledvična okvara, starost, sočasna zdravila, na primer protitrombocitna zdravila ali zaviralci P-gp. Medtem ko se pri določenih podskupinah bolnikov med zdravljenjem z antikoagulantom poveča tveganje velikih krvavitv, k povečanju krvavitv pri uporabi dabigatrana prispevajo krvavitve v prebavilih, ki se značilno pojavljajo prve 3 do 6 mesecev po začetku zdravljenja z dabigatraneteksilatom.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitev GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

V preglednici 13 so združeni podatki o krvavitvah iz ključnih študij RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so zdravilo preskušali v zdravljenju GVT in PE. Po združenih podatkih iz obeh študij so bili primarni opazovani dogodki velika krvavitev, velika ali klinično pomembna krvavitev in vse krvavitve značilno redkejši kot pri varfarinu, na 5-odstotni nominalni ravni alfa.

Preglednica 13: Dogodki krvavitve v študijah RE-COVER in RE-COVER II, v katerih so proučevali zdravljenje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)
Bolniki, vključeni v analizo o varnosti	2456	2462	
Večje krvavitve	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
večja krvavitev v prebavilih	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
življenjsko nevarna krvavitev	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Večje krvavitve/klinično pomembne krvavitve	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Vse krvavitve	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
vse krvavitve v prebavilih	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Podatke o krvavitvah so za obe zdravili začeli zbirati od prvega dajanja dabigatraneteksilata ali varfarina po končanem parenteralnem zdravljenju (v obdobju, ko so bolniki prejeli samo peroralno zdravljenje). Zajemajo vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z dabigatraneteksilatom. Zajete so tudi vse krvavitve, ki so se pojavile med zdravljenjem z varfarinom, razen reakcij v obdobju prekrivanja zdravljenja z varfarinom in parenteralnega zdravljenja.

V preglednici 14 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-MEDY, študiji o preprečevanju GVT in PE. Nekatere krvavitve (večje krvavitve/klinično pomembne krvavitve; vse krvavitve) so bile na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno redkejšje pri bolnikih, ki so prejeli dabigatraneteksilat, kot pri zdravljenih z varfarinom.

Preglednica 14: Dogodki krvavitve v študiji RE-MEDY, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin	Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	1430	1426	
Večje krvavitve	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
intrakranialna krvavitev	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	izračun ni možen*
večja krvavitev v prebavilih	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	izračun ni možen*
življenjsko nevarna krvavitev	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	izračun ni možen*
Večja krvavitev/klinično pomembna krvavitev	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Vse krvavitve	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
vse krvavitve v prebavilih	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker v nobeni kohortni skupini/zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

V preglednici 15 so podatki o krvavitvah v ključni študiji RE-SONATE, študiji o preprečevanju GVT in PE. Stopnja kombinacije velikih krvavitvev/klinično pomembnih krvavitvev in stopnja vseh krvavitvev je bila na 5-odstotni nominalni ravni alfa značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri zdravljenih z dabigatraneteksilatom.

Preglednica 15: Dogodki krvavitve v študiji RE-SONATE, v kateri so proučevali preprečevanje GVT in PE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)
Zdravljeni bolniki	684	659	
Večje krvavitve	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
intrakranialna krvavitve	0	0	izračun ni možen*
večje krvavitve v prebavilih	2 (0,3 %)	0	izračun ni možen*
življenjsko nevarne krvavitve	0	0	izračun ni možen*
Večja krvavitve/klinično pomembne krvavitve	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
vse krvavitve	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
vse krvavitve v prebavilih	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*Razmerja ogroženosti ni mogoče oceniti, ker pri nobenem zdravljenju ni bilo nikakršnega dogodka.

Agranulocitoza in nevtropenija

V obdobju trženja po odobritvi dabigatraneteksilata so zelo redko poročali o agranulocitozi in nevtropeniji. O neželenih učinkih v obdobju trženja je poročano iz nedoločljive velikosti populacije, zato pogostnosti teh neželenih učinkov ni mogoče zanesljivo določiti. Stopnja poročanja je bila ocenjena kot 7 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za agranulocitozo in 5 dogodkov na 1 milijon bolnikov-let za nevtropenijo.

Pediatrična populacija

Varnost dabigatraneteksilata pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh preskušanjih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatom zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enak profil varnosti kot pri odraslih.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 26 % pediatričnih bolnikov, ki so dabigatraneteksilat prejeli za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 16 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 16: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Krvavitve

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenja VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika krvavitev in pri 75 bolnikih (22,9 %) manjša krvavitev. Pogostnost krvavitev je bila na splošno večja v najstarejši skupini (od 12 do < 18 let: 28,6 %) v primerjavi z mlajšima skupinama (od rojstva do < 2 let: 23,3 %; od 2 do < 12 let: 16,2 %). Velika ali huda krvavitev lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki dabigatraneteksilata, ki so večji od priporočenega odmerka, povečajo nevarnost krvavitve.

Pri sumu na preveliko odmerjanje lahko s koagulacijskimi testi določimo tveganje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1). S kalibriranim kvantitativnim testom dTT ali ponovljenimi meritvami dTT lahko napovemo čas, v katerem bo dosežena določena raven dabigatrana (glejte poglavje 5.1), tudi po uvajanju dodatnih ukrepov, na primer dialize.

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti. Ker se dabigatran pretežno izloča preko ledvic, moramo vzdrževati ustrezno diurezo. Zaradi majhne vezave na beljakovine je dabigatran mogoče dializirati, vendar je le malo kliničnih izkušenj, ki bi kazale na tovrstno uporabnost v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.2).

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Pri zapletih zaradi krvavitve moramo zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti in ugotoviti njen izvor. Glede na klinično situacijo naj zdravnik, ki je zdravilo predpisal, uvede ustrezno podporno zdravljenje, kot je kirurška hemostaza in nadomeščanje krvnega volumna.

V razmerah, ko je potrebno hitro izničenje angikoagulacijskega učinka dabigatrana, je za odrasle bolnike na voljo specifična protiučinkovina (idarucizumab), ki deluje kot antagonist farmakodinamičnih učinkov dabigatrana. Učinkovitost in varnost idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne trombembolije. Po dajanju predlaganih koncentratov koagulacijskih faktorjev so lahko preskusi koagulacije nezanesljivi. Izvide preskusov je treba razlagati previdno. Kadar se pojavi trombocitopenija ali če je bolnik prejel dolgodelujoče antitrombotike, je treba presoditi tudi o uporabi trombocitnih koncentratov. Vse ukrepe simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

Glede na lokalne možnosti se je treba pri pojavu večje krvavitve posvetovati s specialistom za koagulacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE07

Mehanizem delovanja

Dabigatraneteksilat je predzdravilo v obliki majhne molekule, ki je brez farmakološkega učinka. Po peroralnem jemanju se hitro absorbira in pretvori v dabigatran s hidrolizo v plazmi in jetrih, ki jo katalizira esteraza. Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilen direktni zaviralec trombina in glavna učinkovina v plazmi.

Ker omogoča trombin (serinska proteaza) med koagulacijsko kaskado pretvorbo fibrinogena v fibrin, njegovo zaviranje prepreči razvoj tromba. Dabigatran zavira prosti trombin, na fibrin vezani trombin in agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin.

Farmakodinamični učinki

Študije na živalih *in vivo* ter *ex vivo* so na različnih živalskih modelih tromboze pokazale, da delujeta dabigatran po intravenskem in dabigatraneteksilat po peroralnem vnosu antitrombotično in antikoagulacijsko.

Študije faze II so pokazale, da je med plazemsko koncentracijo dabigatrana in stopnjo antikoagulacijskega učinka jasna korelacija. Dabigatran podaljša trombinski čas (TT – thrombin time), EKT in aPTČ.

Kalibrirani kvantitativni razredčitveni preskus za določanje trombinskega časa (dTT) daje oceno koncentracije dabigatrana v plazmi, ki jo lahko primerjamo s tovrstnimi pričakovanimi vrednostmi. Če je koncentracija dabigatrana pri kalibriranem preskusu dTT na meji ali pod mejo merljivosti, je treba presoditi o uporabi dodatnega koagulacijskega preskusa, na primer TT, EKT ali aPTČ.

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

Preskus za določanje aPTČ je zelo dostopen in daje približno oceno jakosti dabigatranovega antikoagulacijskega učinka. Toda občutljivost tega preskusa je omejena, zato zlasti pri velikih koncentracijah dabigatrana ni primeren za natančno količinsko določanje antikoagulacijskega učinka. Čeprav je treba visoke vrednosti aPTČ razlagati previdno, kaže visoka vrednost aPTČ pri bolniku na antikoagulacijo.

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve. Pri tem sicer velja, da je preseganje 90. percentila najnižjih ravni dabigatrana ali vrednosti preskusa koagulacije, kot je aPTČ, takrat ko so najnižje (za mejne vrednosti aPTČ glejte poglavje 4.4, preglednica 5), povezano s povečanim tveganjem krvavitve.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja (SPAF)

Geometrična sredina največje koncentracije dabigatrana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja, merjena okrog 2 uri po dajanju 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat dnevno je bila 175 ng/ml, njen razpon pa je bil 117-275 ng/ml (25. do 75. percentil). Geometrična sredina najmanjše koncentracije dabigatrana, merjena zjutraj na koncu odmernega intervala (t.j. 12 ur po odmerku 150 mg zvečer), je

bila v povprečju 91,0 ng/ml, njen razpon pa je bil 61,0-143 ng/ml (25. do 75. percentil).

Pri bolnikih z NVAF, ki so za preprečitev možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov prejeli 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, izmerjen pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), približno 200 ng/ml;
- EKT pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan približno na 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 103 sekunde;
- razmerje aPTČ, ki je večje od 2-kratne zgornje meje normalne vrednosti (podaljšanje aPTČ za približno 80 sekund), pri najmanjši vrednosti (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) izraža 90. percentil opažanj.

Zdravljenje GVT in PE ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE)

Pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi GVT in PE s 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, je geometrična sredina koncentracije pred naslednjim odmerkom, izmerjena v 10 do 16 urah po odmerku, ob koncu odmernega intervala (tj. 12 ur po večernem odmerku dabigatrana po 150 mg) znašala 59,7 ng/ml, njen razpon pa je bil 38,6 do 94,5 ng/ml (razpon 25. do 75. percentil). Pri zdravljenju GVT in PE z dabigatraneteksilatom po 150 mg dvakrat na dan,

- je bil 90. percentil koncentracije dabigatrana v plazmi, merjeno pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) približno 146 ng/ml;
- EKT pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku), povečan za približno 2,3-krat v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, se nanaša na 90. percentil podaljšanja EKT za 74 sekund;
- 90. percentil aPTČ pred naslednjim odmerkom (10 do 16 ur po prejšnjem odmerku) je bil 62 sekund, kar bi bilo 1,8-kratno v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

Za bolnike, ki so za preprečitev ponovitve GVT in PE jemali po 150 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan, ni na voljo podatkov o farmakokinetiki.

Klinična učinkovitost in varnost

Etnična pripadnost

Med belci, Afroameričani, hispani, Japonci in Kitajci ni bilo klinično pomembnih razlik.

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAF in enim ali več dejavniki tveganja

Klinični podatki o učinkovitosti dabigatraneteksilata izvirajo iz študije RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy), multicentrične, multinacionalne študije z vzporednimi skupinami. V njej so dva slepa odmerka dabigatraneteksilata (110 mg in 150 mg, dvakrat na dan) primerjali z odprtim zdravljenjem z varfarinom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in zmernim do velikim tveganjem možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov. Primarni cilj študije je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu pri zmanjšanju pojavnosti sestavljenega opazovanega dogodka, ki je zajemal možgansko kap in sistemske embolične dogodke. Opravili so tudi analizo statistične superiornosti.

V študiji RE-LY je bilo naključno vključenih 18 113 bolnikov, katerih povprečna starost je bila 71,5 leta, povprečna ocena CHADS₂ pa 2,1. Populacijo bolnikov je sestavljalo 64 % moških, 70 % belcev in 16 % bolnikov azijske rase. Pri bolnikih, ki so bili uvrščeni v zdravljenje z varfarinom, je bil povprečni delež časa, v katerem je bil INR v terapevtskem območju (TTR) (INR 2 do 3), 64,4 % (srednji TTR 67 %).

Študija RE-LY je pokazala, da je dabigatraneteksilat v odmerku po 110 mg dvakrat na dan, pri preprečevanju možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

enakovreden varfarinu in da zmanjša tveganje intrakranialnih krvavitev, vseh krvavitev in velikih krvavitev. Odmerek po 150 mg dvakrat na dan je v primerjavi z varfarinom značilno zmanjšal tveganje ishemičnih in hemoragičnih možganskih kapi, žilne smrti, intrakranialnih krvavitev in vseh krvavitev. Odstotek velikih krvavitev je bil ob tem odmerku primerljiv z njihovim odstotkom pri uporabi varfarina. V primerjavi z varfarinom so bile pri jemanju dabigatraneteksilata v odmerkih po 110 mg dvakrat na dan in 150 mg dvakrat na dan stopnje miokardnih infarktov nekoliko večje (razmerje ogroženosti 1,29; $p = 0,0929$ oziroma razmerje ogroženosti 1,27; $p = 0,1240$). Z izboljšanim spremljanjem INR se koristi dabigatraneteksilata v primerjavi z varfarinom zmanjšajo.

V preglednicah 17 do 19 so podrobno navedeni ključni podatki za vso populacijo:

Preglednica 17: Analiza prvega pojava možganske kapi ali sistemskega emboličnega dogodka (primarni opazovani dogodek) v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap ali sistemski embolični dogodek			
Pojavnost (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
Superiornost, vrednost p	$p = 0,2721$	$p = 0,0001$	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 18: Analiza prvega pojava ishemične ali hemoragične možganske kapi v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Možganska kap			
Pojavnost (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
Vrednost p	0,3553	0,0001	
Sistemski embolični dogodki			
Pojavnost (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
Vrednost p	0,3099	0,1582	
Ishemična možganska kap			
Pojavnost (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
Vrednost p	0,3138	0,0351	
Hemoragična možganska kap			

Pojavnost (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
Vrednost p	0,0001	< 0,0001	

% pomeni letni odstotek dogodkov

Preglednica 19: Analiza umrljivosti iz vseh vzrokov in srčnožilnega preživetja v študiji RE-LY

	Dabigatraneteksilat 110 mg dvakrat na dan	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Naključno razvrščeni bolniki	6015	6076	6022
Umrljivost iz vseh vzrokov			
Pojavnost (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
Vrednost p	0,1308	0,0517	
Žilna umrljivost			
Pojavnost (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni IZ)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
Vrednost p	0,2081	0,0430	

% pomeni letni odstotek dogodkov

V preglednicah 20 in 21 so navedeni podatki o primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili učinkovitost in varnost zdravljenja v ustreznih podpopulacijah:

Glede primarnega opazovanega dogodka, in sicer možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov, ni bilo pri nobeni od podskupin (starost, telesna masa, spol, delovanje ledvic, etnična pripadnost itd.) ugotovljeno drugačno razmerje tveganja v primerjavi z varfarinom.

Preglednica 20: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za možgansko kap ali sistemske embolične dogodke po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ in < 75	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ in < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ in < 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)

Pri primarnem opazovanem dogodku, na podlagi katerega so ocenili varnost, in sicer pri veliki krvavitvi, so ugotovili interakcijo med učinkom zdravljenja in starostjo. Relativno tveganje krvavitve se je med zdravljenjem z dabigatranom v primerjavi z varfarinom s starostjo povečalo. Relativno tveganje je bilo največje pri bolnikih, starih 75 let in več. Sočasna uporaba antitrombotikov ASK ali klopidogetela približno podvoji število večjih dogodkov s krvavitvijo, tako pri dabigatraneteksilatu kot varfarinu. Med podskupinami bolnikov z različno stopnjo ledvične okvare ali CHADS₂ rezultata ni bilo pomembnih razlik.

Preglednica 21: Razmerje ogroženosti in 95-odstotni IZ za večje krvavitve po podskupinah

Opazovani dogodek	Dabigatraneteksilat po 110 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom	Dabigatraneteksilat po 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom
Starost (leta)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ in < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ in < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ in < 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)
Uporaba ASK	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Uporaba klopidogetela	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

Študija RELY-ABLE (dolgotrajen, multicentrični podaljšek zdravljenja z dabigatranom pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo po končani študiji RE-LY)

V podaljšku študije RE-LY (RELY-ABLE) so pridobili dodatne podatke o varnosti v kohorti bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem enakega odmerka dabigatraneteksilata, kot je bil predpisan v študiji RE-LY. Merila za vključitev v študijo RELY-ABLE so izpolnjevali bolniki, ki do zadnjega kontrolnega obiska v študiji RE-LY niso trajno prekinili zdravljenja s preizkušanim zdravilom. Bolniki, ki so jih vključili v 43-mesečno obdobje sledenja po končani študiji RE-LY (skupni srednji čas sledenja v študijah RE-LY in RELY-ABLE, 4,5 leta), so nadalje jemali enak, dvojno slepi odmerek dabigatraneteksilata, za katerega so bili naključno razvrščeni v študiji RE-LY. Podaljšek je zajel 5897 (49 %) bolnikov iz študije RE-LY, ki so bili že v njej naključno razvrščeni v skupino dabigatraneteksilata, oziroma 86 % bolnikov, ki so izpolnjevali merila za vključitev v študijo RELY-ABLE.

Dodatno 2,5-letno obdobje zdravljenja v podaljšku RELY-ABLE je ob največji izpostavljenosti v skupno več kot 6 let obdobju (skupna izpostavljenost v študijah RELY in RELY-ABLE) potrdilo dolgoročne varnostne lastnosti dabigatraneteksilata za oba preizkušana odmerka, in sicer 100 mg 2-krat na dan in 150 mg 2-krat na dan. Novih z varnostjo povezanih ugotovitev ni bilo.

Stopnje opazovanih dogodkov, ki so zajemali večje in druge krvavitve, se niso razlikovale od njihovih ugotovljenih v študiji RE-LY.

Podatki neintervencijskih študij

V neintervencijski študiji (GLORIA-AF) so bili (v drugi fazi študije) prospektivno zbrani podatki o varnosti in učinkovitosti pri na novo diagnosticiranih bolnikih z NVAF, ki so prejeli dabigatraneteksilat v realnem življenju. V študijo je bilo vključenih 4859 bolnikov, ki so prejeli dabigatraneteksilat (55 % zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 43 % zdravljenih s 110 mg dvakrat na dan in 2 % zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan). Bolnike so spremljali do 2 leti. Povprečna ocena CHADS₂ je bila 1,9, povprečna ocena HAS-BLED pa 1,2. Povprečen čas spremljanja z zdravljenjem je bil 18,3 meseca. Velika krvavitev se je pojavila pri 0,97 na 100 bolnik-let. O življenjsko nevarnih krvavitvah so poročali pri 0,46 na 100 bolnik-let, o intrakranialni krvavitvi pri 0,17 na 100 bolnikov-let in o krvavitvi v prebavilih pri 0,60 na 100 bolnik-let. Možganska kap se je pojavila pri 0,65 na 100 bolnikov-let.

Dodatno, v neintervencijskih študijah [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] pri več kot 134 000 starejših bolnikih z NVAF v Združenih državah (čas spremljanja z zdravljenjem je znašal več kot 37 500 bolnik-let), je bil dabigatraneteksilat (84 % bolnikov zdravljenih s 150 mg dvakrat na dan, 16 % bolnikov zdravljenih s 75 mg dvakrat na dan) povezan z zmanjšanjem tveganja za ishemično možgansko kap (razmerje ogroženosti 0,80, 95 % interval zaupanja [IZ] 0,67-0,96), intrakranialno krvavitev (razmerje ogroženosti 0,34, IZ 0,26-0,46) in umrljivost (razmerje ogroženosti 0,86, IZ

0,77-0,96) ter s povečanjem tveganja za gastrointestinalne krvavitve (razmerje ogroženosti 1,28, IZ 1,14-1,44), v primerjavi z varfarinom. Glede večjih krvavitev niso opazili razlik (razmerje ogroženosti 0,97, IZ 0,88-1,07).

Ta opažanja v realnem življenju so skladna z ugotovljenim profilom varnosti in učinkovitosti za dabigatraneteksilat v študiji RE-LY pri tej indikaciji.

Kateterska ablacija pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

Prospektivna, randomizirana, odprta, multicentrična raziskovalna študija s slepo centralno oceno opazovanega dogodka (RE-CIRCUIT) je vključevala 704 bolnike, ki so prejeli stabilno antikoagulacijsko zdravljenje. V študiji so primerjali neprekinjeno uporabo dabigatraneteksilata 150 mg dvakrat na dan in neprekinjeno uporabo varfarina, prilagojenega vrednostim INR, pri kateterski ablaciji paroksizmalne ali persistentne atrijske fibrilacije. Od 704 vključenih bolnikov je imelo 317 bolnikov ablacijo zaradi atrijske fibrilacije ob neprekinjenem jemanju dabigatrana, 318 bolnikov pa je imelo ablacijo zaradi atrijske fibrilacije ob neprekinjenem jemanju varfarina. Pri vseh bolnikih je bila pred katetersko ablacijo opravljena transezofagealna ehokardiografija (TEE). Primarni opazovani dogodek (velika krvavitev po kriterijih ISTH) je bil opažen pri 5 (1,6 %) bolnikih v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 22 (6,9 %) bolnikih v skupini, ki je prejela varfarin (razlika tveganj -5,3 %; 95 % IZ -8,4, -2,2; $P = 0,0009$). V skupini z dabigatraneteksilatom se možganska kap/sistemska embolija/TIA (sestavljene dogodek) ni pojavila, en dogodek (TIA) pa se je pojavil v skupini z varfarinom v času od ablacije in do 8 tednov po ablaciji. Ta raziskovalna študija je pokazala, da je bil ob opravljeni ablaciji dabigatraneteksilat povezan s signifikantno zmanjšano pojavnostjo velikih krvavitev v primerjavi z varfarinom, prilagojenim vrednostim INR.

Bolniki, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice

Prospektivno, randomizirano, odprto, slepo študijo z opazovanim dogodkom (PROBE) (faze IIIb) za ocenitev dvojne terapije z dabigatraneteksilatom (110 mg ali 150 mg dvakrat na dan) plus klopido­gre­l ali ticagrelor (antagonist P2Y₁₂) v primerjavi strojno terapijo z varfarinom (prilagojeno za INR 2,0-3,0) plus klopido­gre­l ali ticagrelor in acetilsalicilna kislina, so izvedli pri 2725 bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo, ki so imeli PKI z vstavitvijo žilne opornice (RE-DUAL PCI). Bolniki so bili randomizirani za dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg dvakrat na dan, dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg dvakrat na dan ali trojno terapijo z varfarinom. Starejši bolniki zunaj Združenih držav Amerike (≥ 80 let za vse države, ≥ 70 let za Japonsko) so bili naključno razporejeni v skupino z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg ali trojno terapijo z varfarinom. Primarni opazovani dogodek je bil sestavljeni opazovani dogodek velikih krvavitev po opredelitvi ISTH ali klinično pomembna ne-velika krvavitev.

Incidenca primarnega opazovanega dogodka je bila 15,4 % (151 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi s 26,9 % (264 bolnikov) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (razmerje ogroženosti [RO] 0,52; 95 % IZ 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P < 0,0001$ za superiornost) in 20,2 % (154 bolnikov) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi s 25,7 % (196 bolnikov) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,72; 95 % IZ 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ za neinferiornost in $P = 0,002$ za superiornost). Velikih krvavitev po TIMI (tromboliza pri miokardnem infarktu) kot del opisne analize, je bilo v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom manj kot v skupini s trojno terapijo z varfarinom: 14 dogodkov (1,4 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi s 37 dogodki (3,8 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,37; 95 % IZ 0,20; 0,68; $P = 0,002$) in 16 dogodkov (2,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi s 30 dogodki (3,9 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,51; 95 % IZ 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Obe skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom sta imeli nižje stopnje možganskih krvavitev kot ustrezna skupina s trojno terapijo z varfarinom: 3 dogodki (0,3 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 110 mg v primerjavi z 10 dogodki (1,0 %) v skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,30; 95 % IZ 0,08; 1,07; $P = 0,06$) in 1 dogodek (0,1 %) v skupini z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom 150 mg v primerjavi z 8 dogodki (1,0 %) v ustrezni skupini s trojno terapijo z varfarinom (RO 0,12; 95 % IZ 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidenca sestavljenega opazovanega dogodka

smrti, trombemboličnih dogodkov (miokardni infarkt, možganska kap ali sistemska embolija) ali nenačrtovane revaskularizacije je bila v obeh skupinah z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom skupaj enakovredna skupini s trojno terapijo z varfarinom (13,7 % v primerjavi s 13,4 %; RO 1,04; 95 % IZ: 0,84; 1,29; P = 0,0047 za neinferiornost). Statističnih razlik pri posamičnih komponentah opazovanih dogodkov učinkovitosti med skupinama z dvojno terapijo z dabigatraneteksilatom in skupino s trojno terapijo z varfarinom ni bilo.

Ta študija je pokazala, da dvojna terapija z dabigatraneteksilatom in antagonisti P2Y12 znatno zmanjša tveganje krvavitve v primerjavi s skupino s trojno terapijo z varfarinom, in neinferiornost sestavljenih trombemboličnih dogodkov pri bolnikih, ki so imeli perkutano koronarno intervencijo (PKI) z vstavitvijo žilne opornice.

Zdravljenje GVT in PE pri odraslih (zdravljenje GVT/PE)

Učinkovitost in varnost so proučili v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, replikacijskih študijah, s paralelnimi skupinami, RE-COVER in RE-COVER II. V njih so dabigatraneteksilat (150 mg dvakrat na dan) primerjali z varfarinom (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri bolnikih z akutno GVT in/ali PE. Primarni cilj študij je bil ugotoviti, ali je dabigatraneteksilat enakovreden varfarinu glede na pojav primarnega opazovanega dogodka, ki je bil sestavljen iz ponovitve simptomatične GVT in/ali PE in z njima povezane umrljivosti v 6-mesečnem obdobju zdravljenja.

V združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II je bilo skupno naključno razvrščenih 5153 bolnikov, zdravljenih bolnikov pa 5107.

Zdravljenje s fiksnim odmerkom dabigatrana brez spremljanja koagulacije je trajalo 174,0 dni. Pri bolnikih, ki so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je dobivala varfarin, je bil srednji čas znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 60,6 %.

Preskušanja so pokazala, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno zdravljenju z varfarinom (meja enakovrednosti za študiji RE-COVER in RE-COVER II je 3,6 za razliko pri tveganju in 2,75 za razmerje ogroženosti).

Preglednica 22: Analiza pojavnosti primarnega in sekundarnega opazovanega dogodka (VTE je sestavljeni dogodek iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v združenih študijah RE-COVER in RE-COVER II

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	2553	2554
Ponovitev simptomatične GVT in z njo povezane smrti	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti iz vseh vzrokov	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Simptomatična GVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Simptomatična PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Smrti zaradi VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Smrti iz vseh vzrokov	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95-odstotni interval zaupanja	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (preprečevanje GVT/PE)

Opravljeni sta bili dve dvojno slepi študiji s paralelnimi skupinami naključno izbranih bolnikov, ki so predhodno že jemali antikoagulacijska zdravila. V študiji RE-MEDY, v kateri so za kontrolno zdravilo uporabili varfarin, so sprejeli bolnike, ki so se zdravili že 3 do 12 mesecev in so potrebovali nadaljnje antikoagulacijsko zdravljenje, v študijo RE-SONATE, v kateri je kontrolna skupina jemala placebo, pa so sprejeli bolnike, ki so se prej že 6 do 18 mesecev zdravili z zaviralci vitamina K.

Cilj študije RE-MEDY je bil primerjati varnost in učinkovitost peroralnega dabigatraneteksilata (po 150 mg dvakrat na dan) z varnostjo in učinkovitostjo varfarina (ciljni INR 2,0 do 3,0) pri dolgotrajnem zdravljenju in preprečevanju ponovitev simptomatične GVT in/ali PE. Skupno so razvrstili 2866 bolnikov, zdravljenih pa jih je bilo 2856. Zdravljenje z dabigatraneteksilatom je trajalo 6 do 36 mesecev (srednje trajanje je bilo 534,0 dni). Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, je bilo srednje obdobje znotraj terapevtskega razpona (INR 2,0 do 3,0) 64,9 %.

Izsledki študije RE-MEDY so pokazali, da je zdravljenje z dabigatraneteksilatom v odmerkih po 150 mg dvakrat na dan enakovredno tistemu z varfarinom (meja enakovrednosti: 2,85 za razmerje ogroženosti in 2,8 za razliko pri tveganju).

Preglednica 23: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) za obdobje do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-MEDY

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Varfarin
Zdravljeni bolniki	1430	1426
Ponovitev simptomatične VTE in z njo povezana smrt	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi z varfarinom (95-odstotni interval zaupanja)	1,44 (0,78; 2,64)	
meja enakovrednosti	2,85	
Bolniki, ki so imeli dogodek v 18 mesecih	22	17
Kumulativna ogroženost po 18 mesecih (%)	1,7	1,4
Razlika med ogroženostmi v primerjavi z varfarinom (%)	0,4	
95-odstotni interval zaupanja		
meja enakovrednosti	2,8	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatične GVT in smrti iz vseh vzrokov	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Simptomatska GVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Simptomatska PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Smrti zaradi VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Smrti iz vseh vzrokov	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cilj študije RE-SONATE je bil oceniti superiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s placebom pri preprečevanju ponovitve simptomatične GVT in/ali PE pri bolnikih, ki so že končali 6- do 18-mesečno zdravljenje z antagonistom vitamina K. Predvideno zdravljenje je bilo 6 mesecev jemanja dabigatraneteksilata po 150 mg dvakrat na dan brez spremljanja.

Izsledki študije RE-SONATE so pokazali, da je dabigatraneteksilat v primerjavi s placebom superiornostno zdravilo za preprečevanje ponovitev simptomatične GVT ali PE, vključno z nepojasnenimi smrtmi, z zmanjšanjem tveganja iz 5,6 % na 0,4 % (relativno zmanjšanje tveganja 92 % na podlagi razmerja ogroženosti) v obdobju zdravljenja ($p < 0,0001$). Superiornost dabigatrana v primerjavi s

placebom so pokazale vse sekundarne in občutljivostne analize primarnega opazovanega dogodka in vseh sekundarnih opazovanih dogodkov.

V študiji je po končanem zdravljenju sledilo 12-mesečno opazovalno obdobje. Po ukinitvi preskušane zdravila se je njegov učinek ohranil do konca opazovalnega obdobja, kar kaže, da je začetni učinek dabigatrana še trajal. Povratnega učinka ni bilo. Ob koncu obdobja sledenja je bil odstotek venskih trombembolij pri bolnikih, ki so se zdravili z dabigatraneteksilatom 6,9 %, v skupini, ki je jemala placebo, pa 10,7 % (razmerje ogroženosti 0,61 (95-odstotni interval zaupanja 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Preglednica 24: Analiza podatkov o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti (VTE je sestavljena iz GVT in/ali PE) do konca obdobja po zdravljenju v študiji RE-SONATE

	Dabigatraneteksilat 150 mg dvakrat na dan	Placebo
Zdravljeni bolniki	681	662
Ponovitev simptomatične VTE in z njo povezane smrti	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Razmerje ogroženosti v primerjavi s placebom (95-odstotni interval zaupanja)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-vrednost za superiornost	< 0,0001	
Sekundarni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti		
Ponovitev simptomatične VTE in smrti iz vseh vzrokov	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Simptomatična GVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Simptomatična PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Smrti zaradi VTE	0 (0)	0 (0)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nepojasnjene smrti	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Smrti iz vseh vzrokov	0 (0)	2 (0,3 %)
95-odstotni interval zaupanja	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinične študije o preprečevanju trombembolije pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami

V študiji II. faze so dabigatraneteksilat in varfarin preverili pri skupno 252 bolnikih z nedavno operativno vstavitvijo umetne srčne zaklopke (med bivanjem v bolnišnici) in pri bolnikih, ki so jim umetno srčno zaklopko vstavili pred več kot tremi meseci. V primerjavi z varfarinom so pri dabigatraneteksilatu opazili več trombemboličnih dogodkov (predvsem možganskih kapi in simptomatskih/ asimptomatskih tromboz povezanih z vstavitvijo umetne zaklopke) in krvavitve. Pri bolnikih v zgodnjem pooperativnem obdobju so pri velikih krvavitvah prevladovali hemoragični perikardialni izlivi, zlasti pri bolnikih, ki so dabigatraneteksilat začeli uporabljati zgodaj (to je 3. dan) po operativni vstavitvi umetne srčne zaklopke (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Preprečevanje možganske kapi in sistemskih emboličnih dogodkov pri odraslih bolnikih z NVAf in enim ali več dejavniki tveganja

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pradaxa za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri bolnikih z NVAf (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2: 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces. Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom in 90 bolnikov v skladu s SN (1 randomiziran bolnik se ni zdravil). 168 bolnikov je bilo starih od 12 do manj kot 18 let, 64 bolnikov od 2 do manj kot 12 let, 35 bolnikov pa je bilo mlajših od 2 let. Od 267 randomiziranih bolnikov je 81 bolnikov (45,8 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 38 bolnikov (42,2 %) v skupini, ki je prejela SN, izpolnjevala merila za sestavljeni primarni opazovani dogodek (popolna raztopitev tromba, odsotnost ponovitve VTE in odsotnost umrljivosti, povezane z VTE). Zadevna razlika v stopnjah je pokazala neinferiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s SN. Skladne rezultate so na splošno opazili tudi v podskupinah: ni bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let. O ocenjenih velikih krvavitvah so poročali pri 4 bolnikih (2,3 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 2 bolnikih (2,2 %) v skupini, ki je prejela SN. V časih do prve večje krvavitve ni bilo statistično pomembne razlike. Pri 38 bolnikih (21,6 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 22 bolnikih (24,4 %) v skupini, ki je prejela SN, se je pojavila ocenjena krvavitev katere koli kategorije, večina pa je bila kategorizirana kot manjša krvavitev. O sestavljenem opazovanem dogodku ocenjene večje krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-večje (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, večje in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje.

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitvev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se dabigatraneteksilat hitro in povsem pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Cepitev predzdravila dabigatraneteksilata s hidrolizo, ki jo katalizira esteraza, v aktivno učinkovino dabigatran, je prevladujoča presnovna reakcija. Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je bila po peroralni uporabi zdravila Pradaxa približno 6,5 %.

Po peroralni uporabi zdravila Pradaxa pri zdravih prostovoljcih je za farmakokinetiko dabigatrana v plazmi značilno hitro povečanje njegove koncentracije v plazmi – $C_{\max}$ doseže med 0,5 in 2,0 ure po aplikaciji.

Absorpcija

Študija, v kateri so ocenjevali pooperativno absorpcijo dabigatraneteksilata, je 1 do 3 ure po operaciji pokazala razmeroma počasno absorpcijo v primerjavi s podatki za zdrave prostovoljce; profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa pa je bil enakomeren in brez vrhov koncentracij v plazmi. Koncentracije v plazmi so največje 6 ur po aplikaciji v pooperativnem obdobju, kar je posledica pridruženih dejavnikov, kot so anestezija, pareza prebavil in kirurški učinki in ni povezano s peroralno obliko zdravila. Naslednja študija pa je pokazala, da je absorpcija običajno upočasnjena in zakasnjena le na dan operacije. Naslednje dni se dabigatran hitro absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi 2 uri po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dabigatraneteksilata, toda za 2 uri podaljša čas do največje koncentracije v plazmi.

Vrednosti $C_{\max}$ in AUC sta bili sorazmerni z velikostjo odmerka.

Pri peroralnem jemanju se lahko biološka uporabnost po enkratnem odmerku poveča za 75 %, v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 37 %, v primerjavi z referenčno kapsulo, ko pelete jemljemo brez ovoja iz hidroksipropilmetilceluloze (HPMC). Da ne bi prišlo do nenamernega povečanja biološke uporabnosti dabigatraneteksilata, morajo biti kapsule z ovojem iz HPMC v klinični rabi vedno neoporečne (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Opazili so, da je pri človeku vezava dabigatrana na beljakovine v plazmi majhna (34 do 35 %) in neodvisna od koncentracije. Volumen porazdelitve dabigatrana, ki je 60 do 70 l, je bil večji od volumna skupne vode v telesu, kar kaže na zmerno porazdelitev dabigatrana v tkivih.

Biotransformacija

Presnavljanje in izločanje dabigatrana so raziskovali po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega dabigatrana pri zdravih moških. Po intravenskem odmerku se je radioaktivno označen dabigatran pretežno izločal s sečem (85 %). Z blatom se je izločilo 6 % odmerka. Skupno se je 88 do 94 % radioaktivnega odmerka izločilo v 168 urah po odmerku.

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoeksponentno zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 25.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

V študijah faze I je izpostavljenost (AUC) dabigatranu po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri odraslih prostovoljcih z zmerno ledvično insuficienco (CrCl med 30 in 50 ml/min) približno 2,7-krat večja kot pri osebah brez ledvične insuficienice.

Pri majhnem številu odraslih prostovoljcev s hudo ledvično insuficienco (CrCl 10 do 30 ml/min) je bila izpostavljenost (AUC) dabigatranu približno 6-krat večja in njegova razpolovna doba približno 2-krat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficienice (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Preglednica 25: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim ledvičnim delovanjem

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 - ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 - ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni odprti randomizirani farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo ledvično okvaro (opredeljeno kot očistek kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min), ki so prejeli 75 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Pri takšnem režimu zdravljenja je geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije, ki je izmerjena tik pred dajanjem naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

Očistek dabigatrana med hemodializo so proučevali pri 7 odraslih bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni in brez atrijske fibrilacije. Hitrost pretoka dializata je bila 700 ml/min, dializa je trajala štiri ure, hitrost pretoka krvi pa je bila 200 ml/min ali 350 do 390 ml/min. Dializa je odstranila 50 % do 60 % koncentracije dabigatrana. Količina snovi, ki se izloči med dializo, je sorazmerna hitrosti pretoka krvi vse do hitrosti pretoka krvi 300 ml/min. Antikoagulacijsko delovanje dabigatrana se je manjšalo z manjšanjem njegovih koncentracij v plazmi, na farmakokinetično/farmakodinamično razmerje pa postopek ni vplival.

V študiji RE-LY je bila mediana vrednost CrCl 68,4 ml/min. Pri skoraj polovici (45,8 %) bolnikov, ki jih je zajela študija RE-LY, je bil CrCl > 50 do < 80 ml/min. Bolniki z zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) so imeli v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (CrCl ≥ 80 ml/min) pred odmerkom in po odmerku povprečno 2,29- oziroma 1,81-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi.

Mediana CrCl je bila v študiji RE-COVER 100,3 ml/min. Blago ledvično okvaro (CrCl > 50 do < 80 ml/min) je imelo 21,7 % bolnikov, zmerno ledvično okvaro (CrCl med 30 in 50 ml/min) pa 4,5 % bolnikov. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so imeli v stanju dinamičnega ravnovesja pred odmerkom povprečno 1,7- oziroma 3,4-krat večje koncentracije dabigatrana v plazmi kot tisti s CrCl > 80 ml/min. V študiji RE-COVER II so bile vrednosti CrCl podobne.

V študijah RE-MEDY in RE-SONATE sta bili mediani CrCl 99,0 ml/min oziroma 99,7 ml/min. CrCl > 50 do < 80 ml/min je imelo 22,9 % oziroma 22,5 % bolnikov, CrCl med 30 in 50 ml/min pa 4,1 % oziroma 4,8 % bolnikov.

Starejši bolniki

Specifične farmakokinetične študije faze I pri starejših osebah so pokazale 40- do 60-odstotno

povečanje AUC in več kot 25-odstotno povečanje C_{max} v primerjavi z mladimi osebami. Vpliv starosti na izpostavljenost dabigatranu so potrdili v študiji RE-LY, v kateri so bile najmanjše koncentracije pri 75 let starih preizkušancih in starejših za 31 % večje, pri mlajših od 65 let pa za 22 % manjše kot pri tistih med 65. in 75. letom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri 12 odraslih osebah z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh B) niso zasledili spremembe pri izpostavljenosti dabigatranu v primerjavi z 12 kontrolnimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Telesna masa

Najmanjše koncentracije dabigatrana so dosegli odrasli bolniki s telesno maso nad 100 kg, in sicer za približno 20 % manjše kot pri bolnikih s telesno maso 50 do 100 kg. Večina (80,8 %) preizkušancev je imela telesno maso med ≥ 50 in < 100 kg. Med temi niso ugotovili jasno izraženih razlik (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Za odrasle bolnike s telesno maso 50 kg ali manj je na voljo malo kliničnih podatkov.

Spol

Med bolniki z atrijsko fibrilacijo so imele ženske povprečno za 30 % večje koncentracije tik pred odmerkom in po odmerku. Odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.2).

Etnični izvor

Pri belcih, Afroameričanih, hispanih, Japoncih in Kitajcih niso ugotovili medetničnih razlik v dabigatranovi farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Pediatrična populacija

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Farmakokinetične interakcije

Študije interakcij *in vitro* niso pokazale zaviranja ali indukcije glavnih izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenašalcem P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili posledica prekomernega farmakodinamičnega učinka dabigatrana.

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

V študiji toksičnosti pri mladičih, izvedeni na podganah Han Wistar, je bila umrljivost povezana s krvavitvami pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, pri katerih so krvavitve opazili pri odraslih živalih. Tako pri odraslih podganah kot pri mladičih je umrljivost verjetno povezana s pretirano farmakološko

aktivnostjo dabigatrana v povezavi z uporabo mehanskih sil med odmerjanjem in ravnanjem. Podatki študije toksičnosti pri mladičih niso pokazali niti povečane občutljivosti glede toksičnosti niti kakršne koli toksičnosti, specifične za mladiče živali.

V doživljenjskih toksikoloških študijah pri podganah in miših niti pri dajanju največjih odmerkov do 200 mg/kg ni bilo znakov možnih tumorogenih učinkov dabigatrana.

Dabigatran, aktivni del dabigatraneteksilata mesilata, je obstojen v okolju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

vinska kislina
arabski gumi
hipromeloza
dimetikon 350
smukec
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule

karagenan
kalijev klorid
titanov dioksid
indigotin
hipromeloza

Črno tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot in platenka

3 leta

Po odprtju platenke morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.

Platenka

Shranjujte v originalni ovojnini zaradi zaščite pred vlago.
Platenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani aluminijasti deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 10, 30 ali 60 trdih kapsul.

Skupno pakiranje s 3 enotami po 60×1 trdo kapsulo (180 trdih kapsul). Vsaka posamezna enota skupnega pakiranja vsebuje 6 perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo.

Skupno pakiranje z 2 enotama po 50×1 trdo kapsulo (100 trdih kapsul). Vsaka posamezna enota skupnega pakiranja vsebuje 5 perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotov s posameznimi odmerki s po 10×1 trdo kapsulo.

Perforirani aluminijasti beli deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 10×1 trdo kapsulo. Ena škatla vsebuje 60 trdih kapsul.

Plastenka iz propilena z navojno zaporko s 60 trdimi kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ko boste kapsule zdravila Pradaxa jemali iz pretisnega omota, upoštevajte naslednja navodila:

- Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.
- Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.
- Trdih kapsul ne smete potiskati skozi folijo na pretisnem omotu.
- Folijo na pretisnem omotu odlepите šele, ko boste potrebovali trdo kapsulo.

Ko boste jemali trde kapsule iz plastenke, morate upoštevati naslednja navodila:

- Zaporko odprete tako, da jo potisnete navzdol in zavrtite.
- Takoj, ko vzamete kapsulo ven, vrnite zaporko na plastenko in jo tesno zaprite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. marec 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje obložena zrnca z 20 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 30 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 40 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 50 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena zrnca

Rumenkasta obložena zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE) in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od časa, ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano, do manj kot 18. leta starosti.

Za glede na starost prilagojene oblike odmerjanja glejte poglavje 4.2.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Obložena zrnca zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo.

Pri menjavanju oblike zdravila bo morda treba spremeniti predpisani odmerek. Odmerek, naveden v ustrezni preglednici za odmerjanje za določeno obliko zdravila, je treba predpisati glede na telesno maso in starost otroka.

Zdravljenje VTE je pri pediatričnih bolnikih treba uvesti po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki je trajalo najmanj 5 dni. Za preprečevanje ponovitve VTE je treba zdravljenje uvesti po predhodnem zdravljenju.

Obložena zrnca dabigatraneteksilata je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek obloženih zrnč dabigatraneteksilata temelji na telesni masi in starosti bolnika, kot je prikazano v preglednicah 1 in 2. Odmerek je treba v nadaljevanju zdravljenja prilagoditi glede na telesno maso in starost.

Za kombinacije telesne mase in starosti, ki niso navedene v preglednicah odmerjanja, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Preglednica 1: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) za bolnike, mlajše od 12 mesecev. Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti bolnika v mesejih.

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v MESECIH		
od 2,5 do < 3	od 4 do < 5	20	40
od 3 do < 4	od 3 do < 6	20	40
od 4 do < 5	od 1 do < 3	20	40
	od 3 do < 8	30	60
	od 8 do < 10	40	80
od 5 do < 7	od 0 do < 1	20	40
	od 1 do < 5	30	60
	od 5 do < 8	40	80
	od 8 do < 12	50	100
od 7 do < 9	od 3 do < 4	40	80
	od 4 do < 9	50	100
	od 9 do < 12	60	120
od 9 do < 11	od 5 do < 6	50	100
	od 6 do < 11	60	120
	od 11 do < 12	70	140
od 11 do < 13	od 8 do < 10	70	140
	od 10 do < 12	80	160
od 13 do < 16	od 10 do < 11	80	160
	od 11 do < 12	100	200

Spodaj so navedene priročne kombinacije vrečic za doseganje enkratnih odmerkov, priporočenih v preglednici za odmerjanje. Možne so tudi druge kombinacije.

20 mg: ena 20-mg vrečica	60 mg: dve 30-mg vrečici
30 mg: ena 30-mg vrečica	70 mg: ena 30-mg in ena 40-mg vrečica
40 mg: ena 40-mg vrečica	80 mg: dve 40-mg vrečici
50 mg: ena 50-mg vrečica	100 mg: dve 50-mg vrečici

Preglednica 2: Enkratni in skupni dnevni odmerki dabigatraneteksilata v miligramih (mg) za bolnike, stare od 1 leta do manj kot 12 let. Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti bolnika v letih.

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v LETIH		
od 5 do < 7	od 1 do < 2	50	100
od 7 do < 9	od 1 do < 2	60	120
	od 2 do < 4	70	140
od 9 do < 11	od 1 do < 1,5	70	140
	od 1,5 do < 7	80	160
od 11 do < 13	od 1 do < 1,5	80	160
	od 1,5 do < 2,5	100	200
	od 2,5 do < 9	110	220
od 13 do < 16	od 1 do < 1,5	100	200
	od 1,5 do < 2	110	220
	od 2 do < 12	140	280
od 16 do < 21	od 1 do < 2	110	220
	od 2 do < 12	140	280
od 21 do < 26	od 1,5 do < 2	140	280
	od 2 do < 12	180	360
od 26 do < 31	od 2,5 do < 12	180	360
od 31 do < 41	od 2,5 do < 12	220	440
od 41 do < 51	od 4 do < 12	260	520
od 51 do < 61	od 5 do < 12	300	600
od 61 do < 71	od 6 do < 12	300	600
od 71 do < 81	od 7 do < 12	300	600
> 81	od 10 do < 12	300	600

Spodaj so navedene priročne kombinacije vrečic za doseganje enkratnih odmerkov, priporočenih v preglednici za odmerjanje. Možne so tudi druge kombinacije.

50 mg: ena 50-mg vrečica	140 mg: ena 30-mg in ena 110-mg vrečica
60 mg: dve 30-mg vrečici	180 mg: ena 30-mg in ena 150-mg vrečica
70 mg: ena 30-mg in ena 40-mg vrečica	220 mg: dve 110-mg vrečici
80 mg: dve 40-mg vrečici	260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg vrečica
100 mg: dve 50-mg vrečici	300 mg: dve 150-mg vrečici
110 mg: ena 110-mg vrečica	

Ocena delovanja ledvic pred in med zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja je treba s Schwartzovo formulo oceniti hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (metodo, uporabljeno za oceno kreatinina, je treba preveriti pri lokalnem laboratoriju).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ z dabigatraneteksilatom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Bolnike z $\text{eGFR} \geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ je treba zdraviti z odmerkom v skladu s preglednicama 1 in 2.

V nekaterih kliničnih razmerah, ko obstaja sum, da bi se lahko delovanje ledvic zmanjšalo ali poslabšalo (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji, v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil itd.), je med zdravljenjem treba ocenjevati delovanje ledvic.

Trajanje uporabe

Trajanje zdravljenja je treba po presoji med koristjo in tveganjem individualno prilagoditi.

Izpuščeni odmerki

Pozabljeni odmerek dabigatraneteksilata lahko bolnik vzame še do 6 ur pred naslednjim odmerkom. Ko manjka do naslednjega rednega odmerka 6 ur ali manj, je treba pozabljeni odmerek izpustiti. Nikoli se za nadomestitev izpuščenega odmerka ne sme vzeti dvojnega odmerka. Če je bil odmerek vzet le deloma, se v istem trenutku ne sme poskusiti dati drugega odmerka, temveč je treba naslednji odmerek vzeti po urniku približno 12 ur pozneje.

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Dabigatraneteksilata se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom. Skrbnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če se pri zdravljenem otroku razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispepsija (glejte poglavje 4.8).

Zamenjava zdravila

Zamenjava dabigatraneteksilata s parenteralnim antikoagulantom:

Priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku, preden boste zamenjali dabigatraneteksilat s parenteralnim antikoagulantom (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava parenteralnega antikoagulant z dabigatraneteksilat:

Parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvesti dabigatraneteksilat 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (NFH)) (glejte poglavje 4.5).

Zamenjava dabigatraneteksilata z antagonisti vitamina K:

Pri bolnikih je treba zdravljenje z antagonisti vitamina K začeti 3 dni pred ukinitvijo dabigatraneteksilata.

Dabigatraneteksilat lahko vpliva na mednarodno umerjeno razmerje (INR), zato bo ocena učinka antagonista vitamina K z meritvijo INR merodajna šele 2 dni po ukinitvi dabigatraneteksilata. Do tedaj je treba vrednosti INR interpretirati previdno.

Zamenjava antagonistov vitamina K z dabigatraneteksilat:

Antagoniste vitamina K je treba ukiniti. Dabigatraneteksilat lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2,0.

Način uporabe

To zdravilo je za peroralno uporabo.

Obložena zrnca je treba pred zaužitjem zmešati s hrano in se smejo jemati le z jabolčnim sokom ali mehko hrano, navedeno v navodilu za uporabo. Obložena zrnca je treba dati v 30 minutah po mešanju s hrano ali jabolčnim sokom. Obložena zrnca niso kompatibilna z mlekom ali mlečnimi izdelki.

To zdravilo ni kompatibilno s cevkami za hranjenje.

Podrobna navodila za uporabo tega zdravila so v poglavju »Navodila za uporabo« v priloženem navodilu.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m² pri pediatričnih bolnikih,
- aktivna, klinično pomembna krvavitev;
- poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za večje krvavitve. To lahko vključuje obstoječo ali nedavno razjedo v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavno poškodbo možganov ali hrbtenice, nedavno operacijo na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavno intrakranialno krvavitev, znane varice požiralnika ali sum

- nanje, arteriovenske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti;
- sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom (NFH), nizkomolekularnimi heparini (enoksaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuks itd.), peroralnimi antikoagulanti (varfarin, rivaroksabana, apiksaban itd.), razen v določenih primerih. Ti so zamenjava antikoagulantne terapije (glejte poglavje 4.2) ali kadar je NFH apliciran v odmerkih, potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.5);
 - jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje;
 - sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itraconazolom, dronedaronom in fiksno kombinacijo glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5);
 - umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje za krvavitve

Dabigatraneteksilat je treba previdno uporabljati pri stanjih s povečanim tveganjem krvavitve ali sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na hemostazo z zaviranjem agregacije trombocitov. Med zdravljenjem se lahko krvavitev pojavi na katerem koli mestu. Pri nepojasnjem padcu hemoglobina in/ali hematokrita ali znižanju krvnega tlaka je treba iskati mesto krvavitve.

Učinkovitost in varnost specifične protitrombotične idarucizumaba za ukrepanje pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah, ko je treba antikoagulacijski učinek dabigatrana hitro izničiti, pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo. Pri odraslih bolnikih so druge možnosti sveža polna kri ali sveža zamrznjena plazma, koncentriranje koagulacijskih faktorjev (aktivirano ali neaktivirano), rekombinantni faktor VIIa ali trombocitni koncentracije (glejte tudi poglavje 4.9).

Uporaba zaviralcev agregacije trombocitov, kot sta klopidoogrel in acetilsalicilna kislina (ASK), ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAR), kot tudi prisotnost ezofagitisa, gastritisa ali gastroezofagealnega refluksa, povečujejo tveganje za krvavitve v prebavilih.

Dejavniki tveganja

V preglednici 3 so povzeti dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve.

Preglednica 3: Dejavniki tveganja, ki lahko povečajo tveganje za krvavitev

	Dejavnik tveganja
Dejavniki, ki povečajo raven dabigatrana v plazmi	<u>Glavni:</u> • močni zaviralci P-gp (glejte poglavji 4.3 in 4.5) • sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp (npr. amjodarona, verapamila, kinidina in ticagrelorja; glejte poglavje 4.5)
Farmakodinamične interakcije (glejte poglavje 4.5)	• ASK in drugi zaviralci agregacije trombocitov, kot je klopido­grel • NSAR • SSRI ali SNRI • druga zdravila, ki lahko povzročijo motnje hemostaze
Bolezni/postopki, ki povečujejo tveganje za krvavitev	• prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi • trombocitopenija ali okvare delovanja trombocitov • nedavna biopsija, večja poškodba • bakterijski endokarditis • ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks

Sočasne uporabe dabigatraneteksilata z zaviralci P-gp pri pediatričnih bolnikih niso raziskovali, vendar lahko poveča tveganje za krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Previdnostni ukrepi in ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Glede ravnanja pri zapletih zaradi krvavitve glejte tudi poglavje 4.9.

Ocena koristi in tveganj

Pri poškodbah, bolezenskih stanjih, postopkih in/ali zdravljenju z zdravili (kot so NSAR, antitrombotiki, SSRI in SNRI, glejte poglavje 4.5), ki pomembno povečajo nevarnost večje krvavitve, je treba natančno presoditi o koristi in tveganju. Dabigatraneteksilat uvedemo le, če je korist večja od tveganj krvavitve.

Za pediatrične bolnike z dejavniki tveganja, vključno z bolniki z aktivnim meningitisom, encefalitisom in znotrajlobanjskim abscesom (glejte poglavje 5.1), je na voljo malo kliničnih podatkov. Pri teh bolnikih dabigatraneteksilat uvedemo le, če je pričakovana korist večja od tveganj krvavitve.

Natančen kliničen nadzor

Za odkrivanje znakov krvavitve ali anemije priporočamo pozorno spremljanje ves čas zdravljenja, še zlasti pri kombinaciji dejavnikov tveganja (glejte zgornjo preglednico 3). Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata skupaj z verapamilom, amjodaronom, kinidinom ali klaritromicinom (zaviralci P-gp), predvsem ob pojavu krvavitve, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.5).

Za odkrivanje znakov krvavitve priporočamo pozorno spremljanje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z NSAR (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje jemanja dabigatraneteksilata

Bolniki, pri katerih se razvije akutna ledvična odpoved, morajo dabigatraneteksilat prenehati jemati.

V primeru hudih krvavitve je treba zdravljenje z zdravilom Pradaxa prekiniti in ugotoviti njihov izvor. Učinkovitost in varnost specifične protitrombotične (idarucizumab) za dabigatran pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Laboratorijski parametri za koagulacijo

Čeprav pri uporabi tega zdravila na splošno ni treba rutinsko spremljati antikoagulacije, je merjenje dabigatranovega antikoagulacijskega učinka lahko v pomoč pri odkrivanju prevelike izpostavljenosti dabigatranu, kadar so prisotni dodatni dejavniki tveganja.

Koristne podatke je možno pridobiti z razredčitvenim preskusom za določanje trombinskega časa (dTT – diluted thrombin time), ekarinskim časom koagulacije (EKT) in aktiviranim delnim trombotoplastinskim časom (aPTČ), vendar je treba njihove rezultate razlagati previdno zaradi variabilnosti med testi (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki se zdravijo z dabigatraneteksilatom, je izid določanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio) nezanesljiv. Poročali so o lažno pozitivnem povečanju INR, zato tega preskusa ne priporočajo.

Najnižje mejne vrednosti koagulacijskih preskusov pri pediatričnih bolnikih, ki lahko kažejo na povečano tveganje krvavitve, niso znane.

Uporaba fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi

O uporabi fibrinolitičnih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi je treba presoditi, če bolnikove vrednosti dTT, EKT ali aPTČ niso večje od zgornje meje normalne vrednosti glede na lokalni razpon referenčnih vrednosti.

Kirurški in drugi medicinski posegi

Pri bolnikih, ki jemljejo dabigatraneteksilat, obstaja med kirurškimi posegi ali invazivnimi postopki povečano tveganje krvavitve. Zato je treba jemanje dabigatraneteksilata včasih zaradi kirurških posegov začasno prekiniti.

Če zdravljenje zaradi posega začasno prekinemo, sta potrebna previdnost in zagotovljeno spremljanje antikoagulacijskega učinka. Pri bolnikih z ledvično insuficienco se lahko podaljša dabigatranov očistek (glejte poglavje 5.2). To je treba upoštevati pred vsakim postopkom. V teh primerih lahko s koagulacijskim testom (glejte poglavji 4.4 in 5.1) preverimo, ali je hemostaza še neustrezna.

Nujna operacija ali nujni posegi

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti.

Učinkovitost in varnost specifične protitrombocitinske (idarucizumab) za dabigatran pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Dabigatran se lahko odstrani s hemodializo.

Subakutna operacija ali subakutne intervencije

Dabigatraneteksilat je treba začasno ukiniti. Kadar je možno, je treba operacijo oziroma intervencijo odložiti, dokler od zadnjega odmerka ne poteče najmanj 12 ur. Če operacije ni mogoče odložiti, lahko obstaja povečano tveganje krvavitve. O tem tveganju krvavitve je treba presoditi glede na nujnost intervencije.

Načrtovana operacija

Kadar je možno, je treba dabigatraneteksilat ukiniti najmanj 24 ur pred invazivnim ali kirurškim posegom. Pri bolnikih s povečanim tveganjem krvavitve in pri velikih operacijah, pri katerih je lahko potrebna popolna hemostaza, je treba presoditi o ukinitvi dabigatraneteksilata 2 do 4 dni pred operacijo.

Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih je povzet v preglednici 4.

Preglednica 4: Postopek ukinjanja zdravila pred invazivnimi ali kirurškimi posegi pri pediatričnih bolnikih

Delovanje ledvic (eGFR v ml/min/1,73 m ²)	Ukiniti dabigatran pred načrtovanim kirurškim posegom
> 80	24 ur pred
50-80	2 dni pred
< 50	Teh bolnikov niso preučevali (glejte poglavje 4.3).

Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Pri postopkih, kot je spinalna anestezija, je potrebna popolna hemostazna funkcija.

Tveganje za spinalni ali epiduralni hematoma je lahko povečano pri travmatski ali ponovljeni punkciji in daljši uporabi epiduralnih katetrov. Po odstranitvi katetra morata pred prvim odmerkom dabigatraneteksilata preteči najmanj 2 uri. Bolnike je treba pogosto spremljati, da bi odkrili nevrološke znake in simptome spinalnih ali epiduralnih hematomov.

Pooperativno obdobje

Po invazivnem postopku ali kirurškem posegu je treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom nadaljevati/uvesti takoj, ko nam klinične razmere omogočajo in je vzpostavljena primerna hemostaza.

Bolnike, ki jih ogroža krvavitev ali pri katerih obstaja nevarnost prevelike izpostavljenosti (glejte preglednico 3), je treba zdraviti previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolniki z velikim tveganjem umrljivosti med operacijo in intrinzičnimi dejavniki tveganja za trombembolične dogodke

O učinkovitosti in varnosti dabigatraneteksilata pri teh bolnikih je malo podatkov, zato jih je treba zdraviti previdno.

Jetrna okvara

Bolnike s povečanimi jetrnimi encimi na več kot 2-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) so iz glavnih kliničnih preskušanj izključili. Za to podskupino bolnikov z zdravljenjem ni izkušenj, zato uporabe dabigatraneteksilata za to skupino bolnikov ne priporočamo. Jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi lahko vplivala na preživetje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Interakcija z induktorji P-gp

Pri sočasnem dajanju induktorjev P-gp je pričakovano zmanjšanje koncentracije dabigatrana v plazmi in se jih je treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2)

Bolniki z antifosfolipidnim sindromom

Uporaba peroralnih antikoagulantov z neposrednim delovanjem, vključno z dabigatraneteksilatom, pri bolnikih z anamnezo tromboze in diagnozo antifosfolipidnega sindroma ni priporočljiva. Zlasti pri trojno pozitivnih bolnikih (za lupusni antikoagulant, protitelesa proti kardiolipinu in protitelesa proti beta 2-glikoproteinu I) je zdravljenje s peroralnimi antikoagulantami z neposrednim delovanjem v primerjavi z zdravljenjem z antagonisti vitamina K lahko povezano s povečano pogostnostjo ponavljajočih se trombotičnih dogodkov.

Bolniki z aktivnim rakom

O učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih z aktivnim rakom je na voljo malo podatkov.

Zelo specifična pediatrična populacija

Pri nekaterih zelo specifičnih pediatričnih bolnikih, npr. bolnikih z boleznijo tankega črevesa, pri kateri je lahko prizadeta absorpcija, je treba razmisliti o uporabi antikoagulant, ki se daje parenteralno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

S prenašalcem povezane interakcije

Dabigatraneteksilat je substrat za efluksni prenašalec P-gp. Sočasno dajanje zaviralcev P-gp (glejte preglednico 5) predvidoma poveča koncentracijo dabigatrana v plazmi.

Če ni posebej opisano drugače, je treba sočasno dajanje dabigatrana in močnih zaviralcev P-gp natančno klinično spremljati (zaradi odkrivanja znakov krvavitve ali anemije). Glejte tudi poglavja 4.3, 4.4 in 5.1.

Preglednica 5: S prenašalcem povezane interakcije

<u>Zaviralci P-gp</u>	
<i>Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)</i>	
Ketokonazol	Enkratni peroralni odmerek ketokonazola po 400 mg je za 2,38-krat povečal skupni dabigatranov $AUC_{0-\infty}$ in za 2,35-krat C_{max} . Po večkrat ponovljenem peroralnem odmerku po 400 mg enkrat na dan pa sta se vrednosti povečali za 2,53-krat oz. 2,49-krat.
Dronedaron	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in dronedarona sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} dabigatrana povečali približno 2,4-krat oziroma 2,3-krat, po večkratnem dajanju po 400 mg dronedarona dvakrat na dan in približno 2,1-krat oziroma 1,9-krat po dajanju enkratnega odmerka po 400 mg.
Itrakonazol, ciklosporin	Na podlagi rezultatov <i>in vitro</i> se lahko pričakuje podoben učinek kot pri ketokonazolu.
Glekaprevir/ pibrentasvir	Pokazalo se je, da sočasno dajanje dabigatraneteksilata s fiksno kombinacijo zaviralcev P-gp, glekaprevirja/pibrentasvirja, poveča izpostavljenost dabigatranu in lahko poveča tveganje za krvavitve.
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Takrolimus	Ugotovljeno je bilo, da je imel takrolimus <i>in vitro</i> podoben zaviralni učinek na P-gp, kot je bil opažen pri itraconazolu in ciklosporinu. Dabigatraneteksilat skupaj s takrolimusom ni bil klinično raziskan. Toda manjše število kliničnih podatkov za drugi substrat P-gp (everolimus) kaže, da je zaviralni učinek na P-gp pri takrolimusu šibkejši od opaženega pri močnih zaviralcih P-gp.
<i>V primeru sočasne uporabe je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4)</i>	
Verapamil	Ob sočasnem dajanju dabigatraneteksilata (150 mg) in peroralnega verapamila sta se dabigatranovi vrednosti C_{max} in AUC povečali, pri čemer je bilo to odvisno od časa dajanja in oblike verapamila (glejte poglavje 4.4). Izpostavljenost dabigatranu se je najbolj povečala po prvem odmerku verapamila s takojšnjim sproščanjem, apliciranega eno uro pred jemanjem

	dabigatraneteksilata ($C_{\max}$ se je povečala za približno 2,8-krat, AUC pa za približno 2,5-krat). Ta učinek se je progresivno manjšal, če so uporabili obliko s podaljšanim sproščanjem (povečanje $C_{\max}$ za približno 1,9-krat in AUC za približno 1,7-krat) ali večkratne odmerke verapamila (povečanje $C_{\max}$ za približno 1,6-krat in AUC za približno 1,5-krat). Če so verapamil dajali 2 uri po dabigatraneteksilatu, ni bilo opažene večje interakcije ($C_{\max}$ se je povečala za približno 1,1-krat, AUC pa za približno 1,2-krat). To lahko pojasnimo z dokončano absorpcijo dabigatrana po 2 urah.
Amjodaron	Pri sočasni uporabi dabigatraneteksilata in enkratnega peroralnega odmerka amjodarona po 600 mg se obseg in hitrost absorpcije amjodarona in njegovega aktivnega presnovka DEA nista bistveno spremenila. AUC dabigatrana se je povečala za približno 1,6-krat, $C_{\max}$ pa za približno 1,5-krat. Zaradi amjodaronove dolge razpolovne dobe je interakcija možna še tedne po ukinitvi amjodarona (glejte poglavje 4.4).
Kinidin	Kinidin so dajali v odmerkih po 200 mg vsako drugo uro do skupnega odmerka 1000 mg. Dabigatraneteksilat so dajali dvakrat na dan 3 zaporedne dni, tretji dan s kinidinom ali brez njega. Dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ sta se med sočasnim dajanjem kinidina povprečno povečali za 1,53-krat oziroma 1,56-krat (glejte poglavje 4.4).
Klaritromicin	Ko so zdravim prostovoljcem dajali klaritromicin (500 mg 2-krat na dan) hkrati z dabigatraneteksilatom, se je AUC povečala za približno 1,19-krat, $C_{\max}$ pa za približno 1,15-krat.
Ticagrelor	Ko so enkratni odmerek dabigatraneteksilata po 75 mg uporabili hkrati s polnilnim odmerkom ticagrelorja po 180 mg, sta se AUC in $C_{\max}$ dabigatrana povečala za 1,73-krat oziroma 1,95-krat. Po večkratnih odmerkih ticagrelorja po 90 mg, dvakrat na dan, se izpostavljenost dabigatranu poveča za 1,56-krat, $C_{\max}$ in AUC pa za 1,46-krat. Pri sočasnem dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg in dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatraneteksilata povečali, in sicer za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri dajanju polnilnega odmerka ticagrelorja po 180 mg dve uri po dajanju odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg (v stanju dinamičnega ravnovesja) sta se $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ dabigatrana v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali manj, in sicer za 1,27-krat oziroma 1,23-krat. Takšno jemanje z zamikom je priporočeni način uporabe pri uvajanju ticagrelorja s polnilnim odmerkom. Pri sočasnem dajanju odmerka ticagrelorja po 90 mg dvakrat na dan (vzdrževalni odmerek) in odmerka dabigatraneteksilata po 110 mg sta se prilagojeni $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{\max,ss}$ v primerjavi z dajanjem samega dabigatrana povečali za 1,26-krat in 1,29-krat.
Posakonazol	Do določene mere zavira P-gp tudi posakonazol, vendar ta učinek ni klinično raziskan. Pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in posakonazola je potrebna previdnost.
<i><u>Induktorji P-gp</u></i>	
<i>Sočasni uporabi se je treba izogibati</i>	
Na primer rifampicin, šentjanževka (Hypericum perforatum),	Sočasna uporaba predvidoma zmanjša dabigatranovo koncentracijo. Pri predhodnem dajanju preizkušane induktorja rifampicina v odmerkih po 600 mg enkrat na dan, 7 dni, sta se skupna najvišja koncentracija dabigatrana in izpostavljenost zmanjšala za 65,5 % oziroma 67 %. Indukcijski učinek se je

karbamazepin ali fenitoin	zmanjšal, kar je povzročilo, da se je izpostavljenost dabigatranu do 7. dne po ukinitvi rifampicina približala referenčni izpostavljenosti. Po naslednjih sedmih dneh niso zasledili nadaljnjega povečanja biološke uporabnosti.
<i><u>Zaviralci proteaze, kot je ritonavir</u></i>	
<i>Sočasna uporaba ni priporočena</i>	
Na primer ritonavir in kombinacije ritonavirja z drugimi zaviralci proteaz	Ta zdravila vplivajo na P-gp (kot zaviralci ali induktorji). Ker jih niso raziskovali, sočasnega dajanja z dabigatraneteksilatom ne priporočajo.
<i><u>Substrat P-gp</u></i>	
Digoksin	V študiji na 24 zdravih osebah, kjer so dabigatraneteksilat dajali sočasno z digoksinom, niso zasledili spremenjene izpostavljenosti digoksinu ali klinično pomembno spremenjene izpostavljenosti dabigatranu.

Antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov

Ni izkušenj ali je malo izkušenj z jemanjem naslednjih zdravil, ki lahko povečajo tveganje krvavitve, če se jih uvede sočasno z dabigatraneteksilatom: antikoagulanti, kot so nefrakcionirani heparin (NFH), nizkomolekularni heparini (NMH) in derivati heparina (fondaparinuksa, desirudina); trombolitiki in antagonisti vitamina K, rivaroksaban ali drugi peroralni antikoagulanti (glejte poglavje 4.3) ter zaviralci agregacije trombocitov, kot so antagonisti receptorjev GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran in sulfinpirazon (glejte poglavje 4.4).

NFH smemo dajati v odmerkih, ki so potrebni za vzdrževanje prehodnosti centralnega venskega ali arterijskega katetra (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 6: Medsebojno delovanje z antikoagulantmi in zaviralci agregacije trombocitov

NSAR	Ugotovljeno je bilo, da dajanje NSAR za kratkotrajno analgezijo v povezavi z dabigatraneteksilatom ne poveča tveganja krvavitve. Pri kronični uporabi NSAR se je v kliničnem preskušanju faze III, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom za preprečevanje možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY), tveganje krvavitve tako ob dajanju dabigatraneteksilata kot varfarina povečalo za približno 50 %.
Klopidogrel	Pri mladih zdravih prostovoljcih se pri sočasnem dajanju dabigatraneteksilata in klopidogrela čas kapilarne krvavitve v primerjavi z monoterapijo s klopidogrelom ni dodatno podaljšal. Poleg tega so bili dabigatranova $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ ter merila za določanje učinka dabigatrana na strjevanje krvi ali zaviranje agregacije trombocitov kot merilo za učinek klopidogrela v glavnem nespremenjeni, ko so primerjali kombinirano zdravljenje in ustrezne monoterapije. Pri polnilnem odmerku klopidogrela po 300 ali 600 mg sta se dabigatranovi $AUC_{\tau,ss}$ in $C_{max,ss}$ povečali za približno 30 do 40 % (glejte poglavje 4.4).
ASK	Sočasno jemanje ASK in 150 mg dabigatraneteksilata, dvakrat na dan, lahko poveča tveganje katere koli krvavitve z 12 % na 18 % pri odmerku po 81 mg ASK in na 24 % pri odmerkih po 325 mg ASK (glejte poglavje 4.4).
NMH	Sočasne uporabe NMH, kot je enoksaparin, in dabigatraneteksilata, niso posebej raziskovali. Po prehodu s 3-dnevnega zdravljenja z enim odmerkom enoksaparina po 40 mg sc. na dan, je bila 24 ur po zadnjem odmerku enoksaparina izpostavljenost dabigatranu nekoliko manjša kot po dajanju samega dabigatraneteksilata (enkratnega odmerka po 220 mg). Aktivnost anti-FXa/FIIa je bila po dajanju dabigatraneteksilata ob predzdravljenju z enoksaparinom večja kot po zdravljenju s samim dabigatraneteksilatom. Menijo, da je bila to posledica prenosa učinka zdravljenja z enoksaparinom, ki velja za klinično nepomembno. Na druge antikoagulacijske teste, povezane z uporabo dabigatrana, pa predzdravljenje z enoksaparinom ni pomembneje vplivalo.

Druga medsebojna delovanja**Preglednica 7: Druga medsebojna delovanja**

<u>Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI in SNRI so povečali tveganje krvavitve pri vseh zdravljenih skupinah v fazi III kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali dabigatran z varfarinom glede preprečevanja možganske kapi pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (RE-LY).
<u>Snovi, ki vplivajo na želodčni pH</u>	
Pantoprazol	Pri sočasnem dajanju zdravila Pradaxa in pantoprazola se je vrednost AUC dabigatrana zmanjšala za približno 30 %. Pantoprazol in druge zaviralce protonske črpalke so dajali sočasno z zdravilom Pradaxa v kliničnih preskušanjih, ki niso pokazala, da bi sočasno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke zmanjšalo učinkovitost zdravila Pradaxa.
Ranitidin	Sočasno dajanje ranitidina in dabigatraneteksilata ni klinično pomembno vplivalo na obseg absorpcije dabigatrana.

Interakcije, povezane z dabigatraneteksilatom in presnovnimi lastnostmi dabigatrana

Dabigatraneteksilat in dabigatran se ne presnavljata prek sistema citokrom P450 ter *in vitro* ne vplivata na encime človeškega citokroma P450. Zato tovrstnih interakcij z drugimi zdravili pri dabigatranu ne pričakujemo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi ne smejo zanositi med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Pradaxa pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale škodljive vplive na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravila Pradaxa ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni kliničnih podatkov o vplivu dabigatrana na dojenčke med dojenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa mora ženska prenehati dojiti.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov pri ljudeh.

V študijah na živalih se je učinek na plodnost samic pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Drugih učinkov na plodnost samic niso ugotovili. Ni bilo vpliva na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabigatraneteksilat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Dabigatraneteksilat so ocenjevali v kliničnih preskušanjih pri skupno približno 64 000 bolnikih, od tega se je približno 35 000 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom. Varnost dabigatraneteksilata pri zdravljenju VTE in preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v dveh preskušanjih faze III (DIVERSITY in 1160.108). Skupno se je z dabigatraneteksilatom zdravilo 328 pediatričnih bolnikov. Bolniki so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti.

Na splošno se pri otrocih pričakuje enak varnostni profil kot pri odraslih.

Skupno so se neželeni učinki pojavili pri 26 % pediatričnih bolnikov, ki so dabigatraneteksilat prejeli za zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 8 so navedeni neželeni učinki iz študij zdravljenja VTE in preprečevanja ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih. Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 8: Neželeni učinki

Organski sistem / prednostni izraz	Pogostnost zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
anemija	pogosti
znižana raven hemoglobina	občasni
trombocitopenija	pogosti
znižana raven hematokrita	občasni
nevtropenija	občasni
agranulocitoza	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost za zdravilo	občasni
izpuščaj	pogosti
pruritus	občasni
anafilaktična reakcija	neznana pogostnost
angioedem	neznana pogostnost
urtikarija	pogosti
bronhospazem	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	
znotrajlobanjska krvavitev	občasni
Žilne bolezni	
hematom	pogosti
krvavitev	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
epistaksa	pogosti
hemoptiza	občasni
Bolezni prebavil	
krvavitev iz prebavil	občasni
trebušna bolečina	občasni
driska	pogosti
dispepsija	pogosti
navzea	pogosti
krvavitev iz zadnjika	občasni
krvavitev iz hemoroidov	neznana pogostnost
razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo	neznana pogostnost
gastroezofagitis	občasni
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
bruhanje	pogosti
disfagija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
nenormalno delovanje jeter/nenormalen izvid preiskave delovanja jeter	neznana pogostnost
povečanje alanin-aminotransferaze	občasni
povečanje aspartat-aminotransferaze	občasni
povečanje jetrnih encimov	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni
Bolezni kože in podkožja	
kožna krvavitev	občasni
alopecija	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
hemartroza	neznana pogostnost
Bolezni sečil	
urogenitalna krvavitev, tudi hematurija	občasni

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
krvavitev na mestu vboda	neznana pogostnost
krvavitev na mestu vstavitve katetra	neznana pogostnost
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
krvavitev pri poškodbi	občasni
krvavitev na mestu incizije	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Zaradi farmakološkega načina delovanja je lahko uporaba dabigatraneteksilata povezana s povečanim tveganjem prikrite ali odkrite krvavitve iz katerega koli tkiva ali organa. Znaki, simptomi in resnost (vključno s smrtnim izidom) so odvisni od mesta in stopnje ali obsega krvavitve in/ali anemije. V kliničnih preskušanjih so pogosteje opazili sluznične krvavitve (npr. iz prebavil, urogenitalnega sistema) med dolgotrajnim zdravljenjem z dabigatraneteksilatom, kot pri zdravljenju z antagonisti vitamina K. Zato je poleg ustreznega kliničnega nadzora koristno tudi laboratorijsko preverjanje ravni hemoglobina/hematokrita, da se zazna morebitne prikrite krvavitve. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri določenih skupinah bolnikov, npr. pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in/ali pri sočasnem zdravljenju, ki vpliva na hemostazo, ali sočasnem zdravljenju z močnimi zaviralci P-gp (glejte poglavje 4.4 Tveganje za krvavitve). Zapleti s krvavitvami se lahko pokažejo kot oslabelost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje, dispneja in nepojasnen šok.

Za dabigatraneteksilat so poročali o znanih zapletih zaradi krvavitve, kot sta utesnitveni sindrom in akutna ledvična odpoved zaradi hipoperfuzije, in z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki tveganja. Zato je možnost krvavitve treba upoštevati pri ocenjevanju stanja pri katerem koli bolniku, ki se zdravi z antikoagulantni.

V dveh preskušanjih faze III za indikacijo zdravljenje VTE in preprečevanje ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih se je pri skupno 7 bolnikih (2,1 %) pojavila velika krvavitev, pri 5 bolnikih (1,5 %) klinično pomembna ne-velika krvavitev in pri 75 bolnikih (22,9 %) manjša krvavitev. Pogostnost krvavitve je bila na splošno večja v najstarejši skupini (od 12 do < 18 let: 28,6 %) v primerjavi z mlajšima skupinama (od rojstva do < 2 let: 23,3 %; od 2 do < 12 let: 16,2 %). Velika ali huda krvavitev lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Odmerki dabigatraneteksilata, ki so večji od priporočenega odmerka, povečajo nevarnost krvavitve.

Pri sumu na preveliko odmerjanje lahko s koagulacijskimi testi določimo tveganje krvavitve (glejte poglavji 4.4 in 5.1). S kalibriranim kvantitativnim testom dTT ali ponovljenimi meritvami dTT lahko napovemo čas, v katerem bo dosežena določena raven dabigatrana (glejte poglavje 5.1) tudi po uvajanju dodatnih ukrepov, na primer dialize.

Pri prekomerni antikoagulaciji je včasih treba zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti. Ker se dabigatran pretežno izloča preko ledvic, moramo vzdrževati ustrezno diurezo. Zaradi majhne vezave na beljakovine je dabigatran mogoče dializirati, vendar je le malo kliničnih izkušenj, ki bi kazale na tovrstno uporabnost v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.2).

Ravnanje pri zapletih zaradi krvavitve

Pri zapletih zaradi krvavitve moramo zdravljenje z dabigatraneteksilatom prekiniti in ugotoviti njen izvor. Glede na klinično situacijo naj zdravnik, ki je zdravilo predpisal, uvede ustrezno podporno zdravljenje, kot je kirurška hemostaza in nadomeščanje krvnega volumna.

Uporabiti je možno koncentrate koagulacijskih faktorjev (aktivirane ali neaktivirane) ali rekombinantni faktor VIIa. Na voljo je nekaj eksperimentalnih podatkov, ki kažejo na možen pomen teh zdravil pri odpravi antikoagulacijskega učinka dabigatrana, zelo malo podatkov pa je o njihovi uporabnosti v klinični rabi in možnem tveganju povratne tromboze. Po dajanju predlaganih koncentratov koagulacijskih faktorjev so lahko preskusi koagulacije nezanesljivi. Izvide preskusov je treba razlagati previdno. Kadar se pojavi trombocitopenija ali če je bolnik prejel dolgodelujoče antitrombotike, je treba presoditi tudi o uporabi trombocitnih koncentratov. Vse ukrepe simptomatičnega zdravljenja je treba uvajati po zdravnikovi presoji.

Glede na lokalne možnosti se je treba pri pojavu večje krvavitve posvetovati s specialistom za koagulacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antitrombotiki, direktni zaviralci trombina, oznaka ATC: B01AE07

Mehanizem delovanja

Dabigatraneteksilat je predzdravilo v obliki majhne molekule, ki je brez farmakološkega učinka. Po peroralnem jemanju se hitro absorbira in pretvori v dabigatran s hidrolizo v plazmi in jetrih, ki jo katalizira esteraza. Dabigatran je močen, kompetitiven, reverzibilen direktni zaviralec trombina in glavna učinkovina v plazmi.

Ker omogoča trombin (serinska proteaza) med koagulacijsko kaskado pretvorbo fibrinogena v fibrin, njegovo zaviranje prepreči razvoj tromba. Dabigatran zavira prosti trombin, na fibrin vezani trombin in agregacijo trombocitov, ki jo povzroča trombin.

Farmakodinamični učinki

Študije na živalih *in vivo* ter *ex vivo* so na različnih živalskih modelih tromboze pokazale, da delujeta dabigatran po intravenskem in dabigatraneteksilat po peroralnem vnosu antitrombotično in antikoagulacijsko.

Študije faze II so pokazale, da je med plazemsko koncentracijo dabigatrana in stopnjo antikoagulacijskega učinka jasna korelacija. Dabigatran podaljša trombinski čas (TT – thrombin time), EKT in aPTČ.

Kalibrirani kvantitativni razredčitveni preskus za določanje trombinskega časa (dTT) daje oceno koncentracije dabigatrana v plazmi, ki jo lahko primerjamo s tovrstnimi pričakovanimi vrednostmi. Če je koncentracija dabigatrana pri kalibriranem preskusu dTT na meji ali pod mejo merljivosti, je treba presoditi o uporabi dodatnega koagulacijskega preskusa, na primer TT, EKT ali aPTČ.

EKT je lahko neposredno merilo aktivnosti neposrednih zaviralcev trombina.

Preskus za določanje aPTČ je zelo dostopen in daje približno oceno jakosti dabigatranovega antikoagulacijskega učinka. Toda občutljivost tega preskusa je omejena, zato zlasti pri velikih koncentracijah dabigatrana ni primeren za natančno količinsko določanje antikoagulacijskega učinka. Čeprav je treba visoke vrednosti aPTČ razlagati previdno, kaže visoka vrednost aPTČ pri bolniku na antikoagulacijo.

Na splošno lahko predvidevamo, da opisana merila antikoagulacijskega delovanja kažejo raven dabigatrana in da jih je možno uporabiti kot vodilo pri ocenjevanju tveganja krvavitve.

Klinična učinkovitost in varnost

Študijo DIVERSITY so izvedli, da bi dokazali učinkovitost in varnost dabigatraneteksilata v primerjavi s standardno nego (SN) za zdravljenje VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Študija je bila zasnovana kot odprta, randomizirana študija neinferiornosti s paralelnimi skupinami. Vključene bolnike so randomizirali po shemi 2: 1, bodisi v skupino, ki je prejela dabigatraneteksilat v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina) (odmerki so bili prilagojeni glede na starost in telesno maso), bodisi SN z nizkomolekularnimi heparini (NMH) ali antagonisti vitamina K ali fondaparinuksom (1 bolnik, star 12 let). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen opazovani dogodek bolnikov s popolno raztopitvijo tromba, odsotnostjo ponovitve VTE in odsotnostjo umrljivosti, povezane z VTE. Merila za izključitev so vključevala aktivni meningitis, encefalitis in znotrajlobanjski absces.

Skupno so randomizirali 267 bolnikov. Od teh se je 176 bolnikov zdravilo z dabigatraneteksilatom in 90 bolnikov v skladu s SN (1 randomiziran bolnik se ni zdravil). 168 bolnikov je bilo starih od 12 do manj kot 18 let, 64 bolnikov od 2 do manj kot 12 let, 35 bolnikov pa je bilo mlajših od 2 let.

Od 267 randomiziranih bolnikov je 81 bolnikov (45,8 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 38 bolnikov (42,2 %) v skupini, ki je prejela SN, izpolnjevalo merila za sestavljeni primarni opazovani dogodek (popolna raztopitev tromba, odsotnost ponovitve VTE in odsotnost umrljivosti, povezane z VTE). Zadevna razlika v stopnjah je pokazala neinferiornost dabigatraneteksilata v primerjavi s SN. Skladne rezultate so na splošno opazili tudi v podskupinah: ni bilo pomembnih razlik pri učinku zdravljenja v podskupinah glede na starost, spol, regijo in prisotnost določenih dejavnikov tveganja. V 3 različnih starostnih podskupinah je bil delež bolnikov, ki so dosegli primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti, v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, 13/22 (59,1 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 21/43 (48,8 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 47/112 (42,0 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, v skupini, ki je prejela SN, pa 7/13 (53,8 %) pri bolnikih od rojstva do starosti < 2 leti, 12/21 (57,1 %) pri bolnikih, starih od 2 do < 12 let, in 19/56 (33,9 %) pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let.

O ocenjenih velikih krvavitvah so poročali pri 4 bolnikih (2,3 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 2 bolnikih (2,2 %) v skupini, ki je prejela SN. V časih do prve večje krvavitve ni bilo statistično pomembne razlike. Pri 38 bolnikih (21,6 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in 22 bolnikih (24,4 %) v skupini, ki je prejela SN, se je pojavila ocenjena krvavitev katere koli kategorije, večina pa je bila kategorizirana kot manjša krvavitev. O sestavljenem opazovanem dogodku ocenjene večje krvavitve (VK) ali klinično pomembne ne-večje (KPNV) krvavitve (med zdravljenjem) so poročali pri 6 bolnikih (3,4 %) v skupini, ki je prejela dabigatraneteksilat, in pri 3 bolnikih (3,3 %) v skupini, ki je prejela SN.

Odprto, prospektivno, kohortno, multicentrično študijo faze III z eno skupino za oceno varnosti (1160.108) so izvedli, da bi ocenili varnost dabigatraneteksilata pri preprečevanju ponovitve VTE pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Vključitev v študijo je bila dovoljena bolnikom, ki so potrebovali nadaljnjo antikoagulacijo zaradi prisotnosti kliničnega dejavnika tveganja po dokončanju začetnega zdravljenja za potrjeno VTE (ki je trajalo vsaj 3 mesece) ali po zaključku študije DIVERSITY. Bolniki, ki so izpolnjevali merila za vključitev, so prejeli glede na starost in telesno maso prilagojene odmerke dabigatraneteksilata v obliki, primerni starosti (kapsule, obložena zrnca ali peroralna raztopina), dokler ni bil klinični dejavnik tveganja odpravljen ali do največ 12 mesecev. Primarni opazovani dogodki študije so vključevali ponovitev VTE, večje in manjše krvavitve ter umrljivost (skupno in povezano s trombotičnimi ali trombemboličnimi dogodki) po 6 in 12 mesecih. Izide je ocenila neodvisna zakrita komisija za vrednotenje.

Skupno je bilo v študijo vključenih 214 bolnikov; od teh je bilo 162 bolnikov v 1. starostni skupini (od 12 do manj kot 18 let), 43 bolnikov je bilo v 2. starostni skupini (od 2 do manj kot 12 let), 9 pa jih je bilo v 3. starostni skupini (od rojstva do manj kot 2 leti). Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih po začetku zdravljenja pojavila z oceno potrjena ponovitev VTE. O z oceno potrjenih krvavitvah med zdravljenjem so v prvih 12 mesecih poročali pri 48 bolnikih (22,5 %). Večina krvavitvev je bila manjših. Pri 3 bolnikih (1,4 %) se je v prvih 12 mesecih pojavila z oceno

potrjena velika krvavitev. Pri 3 bolnikih (1,4 %) so v prvih 12 mesecih poročali o z oceno potrjeni krvavitvi KPNV. Pojavila se ni nobena smrt med zdravljenjem. Med zdravljenjem se je pri 3 bolnikih (1,4 %) v prvih 12 mesecih pojavil potrombotični sindrom (PTS) ali poslabšanje PTS.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri peroralnem dajanju dabigatraneteksilata v skladu z algoritmom za odmerjanje, določenim s protokolom, je bila izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih z GVT/PE. Na podlagi združene analize farmakokinetičnih podatkov iz študij DIVERSITY in 1160.108 je bila opažena geometrična sredina najmanjše izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih z VTE 53,9 ng/ml pri starosti od 0 do < 2 let, 63,0 ng/ml pri starosti od 2 do < 12 let in 99,1 ng/ml pri starosti od 12 do < 18 let.

Izkušnje pri odraslih

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost dabigatrana je bila po peroralni uporabi kapsul zdravila Pradaxa približno 6,5 %.

Po peroralni uporabi zdravila Pradaxa pri zdravih prostovoljcih je za farmakokinetiko dabigatrana v plazmi značilno hitro povečanje njegove koncentracije v plazmi – C_{max} doseže med 0,5 in 2,0 ure po aplikaciji.

Študija, v kateri so ocenjevali pooperativno absorpcijo dabigatraneteksilata, je 1 do 3 ure po operaciji pokazala razmeroma počasno absorpcijo v primerjavi s podatki za zdrave prostovoljce; profil koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa pa je bil enakomeren in brez vrhov koncentracij v plazmi. Koncentracije v plazmi so največje 6 ur po aplikaciji v pooperativnem obdobju, kar je posledica pridruženih dejavnikov, kot so anestezija, pareza prebavil in kirurški učinki in ni povezano s peroralno obliko zdravila. Naslednja študija pa je pokazala, da je absorpcija običajno upočasnjena in zakasnjena le na dan operacije. Naslednje dni se dabigatran hitro absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi 2 uri po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost dabigatraneteksilata, toda za 2 uri podaljša čas do največje koncentracije v plazmi. Obložena zrnca zdravila Pradaxa niso kompatibilna z mlekom ali mlečnimi izdelki (glejte poglavje 4.5).

Vrednosti C_{max} in AUC sta bili sorazmerni z velikostjo odmerka.

Porazdelitev

Opazili so, da je pri odraslih vezava dabigatrana na beljakovine v človeški plazmi majhna (34 do 35 %) in neodvisna od koncentracije. Volumen porazdelitve dabigatrana, ki je 60 do 70 l, je bil večji od volumna skupne vode v telesu, kar kaže na zmerno porazdelitev dabigatrana v tkivih.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi se dabigatraneteksilat hitro in povsem pretvori v dabigatran, ki je aktivna oblika zdravila v plazmi. Cepitev predzdravila dabigatraneteksilata s hidrolizo, ki jo katalizira esteraza, v aktivno učinkovino dabigatran je prevladujoča presnovna reakcija.

Presnavljanje in izločanje dabigatrana so raziskovali po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega dabigatrana pri zdravih moških. Po intravenskem odmerku se je radioaktivno označen dabigatran pretežno izločal s sečem (85 %). Z blatom se je izločilo 6 % odmerka. Skupno se je 88 do 94 % radioaktivnega odmerka izločilo v 168 urah po odmerku.

Dabigatran se konjugira, pri čemer nastanejo farmakološko aktivni acilglukuronidi. Poznamo štiri pozicijske izomere: 1-O-, 2-O-, 3-O- in 4-O-acilglukuronid, od katerih je delež vsakega manjši od 10 % skupnega dabigatrana v plazmi. Sledi drugih presnovkov so odkrili le z visoko občutljivimi analitičnimi metodami. Dabigatran se pretežno izloča v nespremenjeni obliki s sečem, in sicer s

hitrostjo približno 100 ml/min, kar ustreza hitrosti glomerulne filtracije.

Izločanje

Pri zdravih, starejših preizkušancih je plazemska koncentracija dabigatrana pokazala dvoekspONENTNO zmanjšanje s srednjo končno razpolovno dobo 11 ur. Po več odmerkih je bila končna razpolovna doba približno 12 do 14 ur. Razpolovna doba ni odvisna od velikosti odmerka. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju je razpolovna doba podaljšana, kot je navedeno v preglednici 9.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična insuficienca

V študijah faze I je izpostavljenost (AUC) dabigatranu po peroralni uporabi dabigatraneteksilata pri odraslih prostovoljcih z zmerno ledvično insuficienco (CrCl med 30 in 50 ml/min) približno 2,7-krat večja kot pri osebah brez ledvične insuficiencie.

Pri majhnem številu odraslih prostovoljcev s hudo ledvično insuficienco (CrCl 10 do 30 ml/min) je bila izpostavljenost (AUC) dabigatranu približno 6-krat večja in njegova razpolovna doba približno 2-krat daljša kot v populaciji brez ledvične insuficiencie (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Preglednica 9: Razpolovna doba skupnega dabigatrana pri zdravih preizkušancih in preizkušancih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (odrasli)

hitrost glomerulne filtracije (CrCl) [ml/min]	geometrična sredina (gCV%; razpon) razpolovna doba [h]
> 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
> 50 - ≤ 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
> 30 - ≤ 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Poleg tega je bila izpostavljenost dabigatranu (pri najnižji in najvišji vrednosti) ocenjena v prospektivni, odprti, randomizirani, farmakokinetični študiji pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (NVAf) s hudo ledvično okvaro (opredeljeno kot očistek kreatinina [CrCl] 15-30 ml/min), ki so prejeli 75 mg dabigatraneteksilata dvakrat na dan.

Pri takšnem režimu zdravljenja je geometrična srednja vrednost najnižje koncentracije, ki je izmerjena tik pred dajanjem naslednjega odmerka, 155 ng/ml (gCV 76,9 %) in geometrična srednja vrednost najvišje koncentracije, ki je izmerjena dve uri po uporabi zadnjega odmerka, 202 ng/ml (gCV 70,6 %).

Očistek dabigatrana med hemodializo so proučevali pri 7 bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni in brez atrijske fibrilacije. Hitrost pretoka dializata je bila 700 ml/min, dializa je trajala štiri ure, hitrost pretoka krvi pa je bila 200 ml/min ali 350 do 390 ml/min. Dializa je odstranila 50 % do 60 % koncentracije dabigatrana. Količina snovi, ki se izloči med dializo, je sorazmerna hitrosti pretoka krvi vse do hitrosti pretoka krvi 300 ml/min. Antikoagulacijsko delovanje dabigatrana se je manjšalo z manjšanjem njegovih koncentracij v plazmi, na farmakokinetično/farmakodinamično razmerje pa postopek ni vplival.

Jetrna okvara

Pri 12 odraslih osebah z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh B) niso zasledili spremembe pri izpostavljenosti dabigatranu v primerjavi z 12 kontrolnimi osebami (glejte poglavje 4.4).

Spol

Med bolniki z atrijsko fibrilacijo so imele ženske povprečno za 30 % večje koncentracije tik pred odmerkom in po odmerku. Prilagajanje odmerka ni priporočeno (glejte poglavje 4.2).

Etnični izvor

Pri belcih, Afroameričanih, hispanih, Japoncih in Kitajcih niso ugotovili medetničnih razlik v

dabigatranovi farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Farmakokinetične interakcije

Študije interakcij *in vitro* niso pokazale zaviranja ali indukcije glavnih izoenzimov citokroma P450. To so potrdile študije *in vivo* pri zdravih prostovoljcih, pri katerih ni bilo nikakršnih interakcij zdravila z naslednjimi učinkovinami: atorvastatinom (CYP3A4), digoksinom (interakcija s prenašalcem P-gp) in diklofenakom (CYP2C9).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Učinki, ki so jih zasledili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, so bili posledica prekomernega farmakodinamičnega učinka dabigatrana.

Učinek na plodnost samic se je pokazal v obliki manjšega števila implantacij in večje predimplantacijske izgube po odmerku 70 mg/kg (5-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi). Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice (5- do 10-krat več, kot je pri bolnikih izpostavljenost zdravilu v plazmi), so pri podganah in kuncih zasledili manjšo telesno maso zarodkov in manjšo viabilnost ter pogostejše spremembe plodov. Študija o obdobju pred porodom in po njem je odkrila povečano umrljivost plodov po odmerkih, ki so bili toksični za samice (odmerkih, pri katerih je izpostavljenost zdravilu v plazmi 4-krat večja kot pri bolnikih).

V študiji toksičnosti pri mladičih, izvedeni na podganah Han Wistar, je bila umrljivost povezana s krvavitvami pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, pri katerih so krvavitve opazili pri odraslih živalih. Tako pri odraslih podganah kot pri mladičih je umrljivost verjetno povezana s pretirano farmakološko aktivnostjo dabigatrana v povezavi z uporabo mehanskih sil med odmerjanjem in ravnanjem. Podatki študije toksičnosti pri mladičih niso pokazali niti povečane občutljivosti glede toksičnosti niti kakršne koli toksičnosti, specifične za mladiče živali.

V doživljenjskih toksikoloških študijah pri podganah in miših niti pri dajanju največjih odmerkov do 200 mg/kg ni bilo znakov možnih tumorogenih učinkov dabigatrana.

Dabigatran, aktivni del dabigatraneteksilata mesilata, je obstojen v okolju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vinska kislina
arabski gumi
hipromeloza
dimetikon 350
smukec
hidroksipropilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju aluminijaste vrečke

Po odprtju aluminijaste vrečke, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrnci in sušilo, morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

Po prvem odprtju vrečice

Odprte vrečice ne smete shraniti in jo morate porabiti takoj po odprtju.

Po pripravi

Zdravilo je treba dati v 30 minutah po mešanju z mehko hrano ali jabolčnim sokom.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Aluminijasto vrečko, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrnci, je treba odpreti tik pred uporabo prve vrečice, da se zagotovi zaščita pred vlago.

Po odprtju aluminijaste vrečke je treba posamezne vrečice hraniti neodprte do tik pred uporabo, da se zagotovi zaščita pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta vrečka s 60 vrečicami iz PET/Alu/LDPE srebrne barve z obloženimi zrnci in enim sušilom (z oznako »DO NOT EAT«, piktogramom in oznako »SILICA GEL«).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. marec 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij kapsul zdravila Pradaxa:

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij obloženih zrn zdravila Pradaxa:

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila,
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za vsako terapevtsko indikacijo pripraviti izobraževalno gradivo za vse zdravnike, ki bodo predvidoma predpisovali ali uporabljali zdravilo Pradaxa. Namen izobraževalnega gradiva je povečanje ozaveščenosti o možnem tveganju krvavitev med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa in posredovanju smernic o načinih obvladovanja tega tveganja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s prisotnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva ter o načrtu razdeljevanja, in sicer pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva. Izobraževalno gradivo za vse terapevtske indikacije mora biti pripravljeno za razdeljevanje pred prihodom na trg v posamezni državi članici.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnike za predpisovanje,
- opozorilne kartice za bolnika.

Vodnik za predpisovanje mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- podroben opis populacij, pri katerih je lahko povečano tveganje krvavitev,
- podatke o zdravilih, ki so kontraindicirana oziroma jih je treba uporabljati previdno zaradi povečanega tveganja za krvavitve in/ali povečane izpostavljenosti dabigatranu;
- kontraindikacijo za bolnike z umetnimi srčnimi zaklopkami, ki potrebujejo antikoagulantno zdravljenje,
- preglednice za odmerjanje za različne farmacevtske oblike (samo za pediatrične bolnike z VTE),
- priporočilo za merjenje delovanja ledvic,
- priporočila o zmanjšanju odmerka pri populacijah s povečanim tveganjem (samo za indikacije pri odraslih),
- opis ukrepov pri prevelikem odmerjanju,
- navodilo o uporabi koagulacijskih testov in njihovi interpretaciji,
- navodilo, da morajo vsi bolniki/skrbniki prejeti opozorilno kartico za bolnika in da jih je treba poučiti o:
 - znakih ali simptomih krvavitev ter o tem, kdaj poiskati zdravniško pomoč,
 - pomenu upoštevanja navodil o jemanju zdravila,
 - da morajo imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi,
 - da morajo zdravstvene delavce obvestiti o vseh zdravilih, ki jih bolnik trenutno jemlje;
 - da morajo zdravstvene delavce pred vsako operacijo ali invazivnim posegom opozoriti, da jemljejo zdravilo Pradaxa;
- navodila za jemanje zdravila Pradaxa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsakem pakiranju zdravila zagotoviti opozorilno kartico za bolnika, katere besedilo se nahaja v prilogi III.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT po 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 75 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

10 × 1 trda kapsula

30 × 1 trda kapsula

60 × 1 trda kapsula

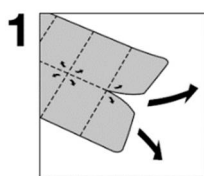
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

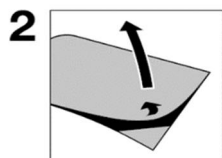
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/001 10 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/002 30 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/003 60 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/017 60 × 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pradaxa 75 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT PO 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 75 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA BELEM PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PO 75 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 75 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO po 75 mg****1. IME ZDRAVILA**

Pradaxa 75 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 75 mg kapsule (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

(velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT po 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

10 × 1 trda kapsula

30 × 1 trda kapsula

60 × 1 trda kapsula

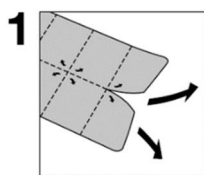
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

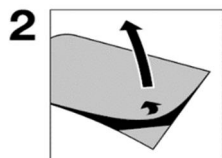
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/005 10 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/006 30 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/007 60 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/018 60 × 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pradaxa 110 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO PAKIRANJE PO 180 (3 ENOTE S 60 TRDIMI KAPSULAMI) – BREZ PODATKOV ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

60 × 1 trda kapsula. Enota v skupnem pakiranju, prodaja posameznih enot ni možna.

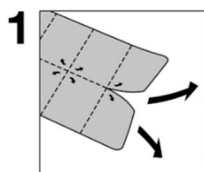
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

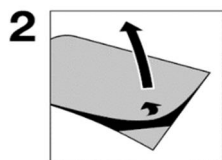
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 110 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNIH PAKIRANJIH PO 180 (3 ENOTE S 60 TRDIMI KAPSULAMI), ZAVITE V PROZORNO FOLIJO – S PODATKI ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 180 (3 enote po 60 × 1) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 110 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO PAKIRANJE PO 100 (2 ENOTI S 50 TRDIMI KAPSULAMI) – BREZ PODATKOV ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

50 × 1 trda kapsula. Enota v skupnem pakiranju, prodaja posameznih enot ni možna.

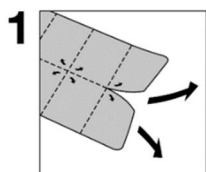
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

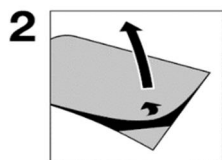
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 110 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNIH PAKIRANJIH PO 100 (2 ENOTI S 50 TRDIMI KAPSULAMI), ZAVITE V PROZORNO FOLIJO – S PODATKI ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 100 (2 enoti po 50 × 1) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 110 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA BELEM PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PO 110 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 110 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO po 110 mg****1. IME ZDRAVILA**

Pradaxa 110 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenke shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 110 mg kapsule (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

(velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT po 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

10 × 1 trda kapsula

30 × 1 trda kapsula

60 × 1 trda kapsula

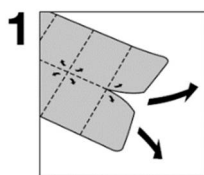
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

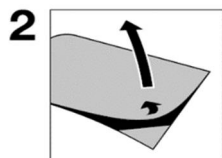
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/009 10 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/010 30 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/011 60 × 1 trda kapsula
EU/1/08/442/019 60 × 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pradaxa 150 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO PAKIRANJE PO 180 (3 ENOTE S 60 TRDIMI KAPSULAMI) – BREZ PODATKOV ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

60 × 1 trda kapsula. Enota v skupnem pakiranju, prodaja posameznih enot ni možna.

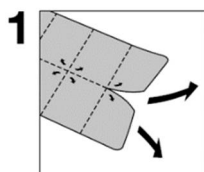
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

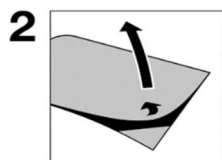
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 150 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNIH PAKIRANJIH PO 180 (3 ENOTE S 60 TRDIMI KAPSULAMI), ZAVITE V PROZORNO FOLIJO – S PODATKI ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 180 (3 enote po 60 × 1) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 150 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SKUPNO PAKIRANJE PO 100 (2 ENOTI S 50 TRDIMI KAPSULAMI) – BREZ PODATKOV ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

50 × 1 trda kapsula. Enota v skupnem pakiranju, prodaja posameznih enot ni možna.

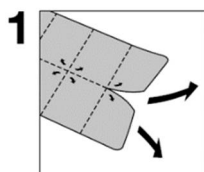
5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.

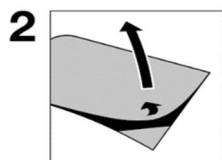
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Priložena je opozorilna kartica za bolnika.



Odtrgajte



Odlepite

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 150 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNIH PAKIRANJIH PO 100 (2 ENOTI S 50 TRDIMI KAPSULAMI), ZAVITE V PROZORNO FOLIJO – S PODATKI ZA 'BLUE BOX' – TRDE KAPSULE PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

Skupno pakiranje: 100 (2 enoti po 50 × 1) trdih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/016

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 150 mg kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA BELEM PRETISNEM OMOTU
ALI DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PO 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 150 mg trde kapsule kapsula
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

 Odlepite
PC

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA/ZUNANJA IN NALEPKA ZA PLASTENKO po 150 mg****1. IME ZDRAVILA**

Pradaxa 150 mg trde kapsule
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula
60 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsule pogoltnite cele, ne žvečite in ne lomite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/013

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 150 mg kapsule (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako. (velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

(velja samo za škatlo, ne velja za nalepko na platenki)

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA OBLOŽENA ZRNCA

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje obložena zrnca z 20 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 30 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 40 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 50 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

obložena zrnca
60 vrečic z obloženimi zrnci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Priložena je opozorilna kartica za bolnika in navodilo v lokalnem jeziku.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po odprtju morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

Vrečice morajo biti do uporabe zaprte.
Zdravilo uporabite v 30 minutah po mešanju z mehko hrano ali jabolčnim sokom.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Aluminijasto vrečko, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrci zdravila Pradaxa, je treba odpreti tik pred uporabo prve vrečice, da se zagotovi zaščita pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg obložena zrnca

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ALUMINIJASTA VREČKA ZA OBLOŽENA ZRNCA

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca
dabigatraneteksilat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje obložena zrnca z 20 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 30 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 40 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 50 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
Ena vrečica vsebuje obložena zrnca s 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

obložena zrnca
60 vrečic z obloženimi zrnci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po odprtju morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.
Vrečice morajo biti do uporabe zaprte.

Zdravilo uporabite v 30 minutah po mešanju z mehko hrano ali jabolčnim sokom.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Aluminijasto vrečko, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrci zdravila Pradaxa, je treba odpreti tik pred uporabo prve vrečice, da se zagotovi zaščita pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/442/025 60 × Pradaxa 20 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/026 60 × Pradaxa 30 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/027 60 × Pradaxa 40 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/028 60 × Pradaxa 50 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/029 60 × Pradaxa 110 mg obložena zrnca
EU/1/08/442/030 60 × Pradaxa 150 mg obložena zrnca

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

VREČICA ZA OBLOŽENA ZRNCA

1. IME ZDRAVILA

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca
dabigatraneteksilat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pradaxa 75 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa
3. Kako jemati zdravilo Pradaxa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pradaxa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pradaxa vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po vstavitvi umetnega kolka ali kolena.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa

Ne jemljite zdravila Pradaxa

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je delovanje vaših ledvic močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če ste močneje nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;

- če imate močno zmanjšano delovanje jeter ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
- če jemljete peroralni ketokonazol ali itraconazol, zdravili za zdravljenje glivičnih okužb;
- če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pradaxa se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali če boste potrebovali operacijo.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Pradaxa«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano delovanje ledvic ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - samo če se uporablja pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Pradaxa

- če potrebujete operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Pradaxa treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik;
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabeledost nog ali imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.
- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno

medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.

- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Pradaxa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Pradaxa obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokumon, acenokumarol, heparin, klopidogetrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilna kislina),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo amiodaron, kinidin ali verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Pradaxa, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte tudi poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko, zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepressive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Pradaxa na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Pradaxa ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pradaxa nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Pradaxa

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa so na voljo za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Pradaxa upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Priporočeni odmerek je **220 mg enkrat na dan** (to sta dve kapsuli po 110 mg).

Če je **delovanje vaših ledvic zmanjšano** za več kot polovico ali ste **stari 75 let ali starejši**, je za vas priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete zdravilo, ki vsebuje **amjodaron, kinidin ali verapamil**, je priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete **zdravilo, ki vsebuje verapamil, in je delovanje vaših ledvic zmanjšano** za več kot polovico, morate jemati zmanjšan odmerek zdravila Pradaxa po **75 mg**, ker je pri vas tveganje za krvavitve povečano.

Za obe vrsti operacij velja, da zdravljenja ne smete začeti, če na mestu operacije krvavite. Če zdravljenja ne morete začeti do naslednjega dne po operaciji, začnite z odmerjanjem po 2 kapsuli 1-krat na dan.

Po operativni vstavitvi umetnega kolena

Zdravljenje z zdravilom Pradaxa je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 10 dni.

Po operativni vstavitvi umetnega kolka

Zdravljenje z zdravilom Pradaxa je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 28 do 35 dni.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Pradaxa je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

V preglednici 1 so prikazani enkratni in skupni dnevni odmerki zdravila Pradaxa v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih.

Preglednica 1: Preglednica odmerjanja za kapsule zdravila Pradaxa

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do manj kot 13 kg	od 8 do manj kot 9 let	75	150
od 13 do manj kot 16 kg	od 8 do manj kot 11 let	110	220
od 16 do manj kot 21 kg	od 8 do manj kot 14 let	110	220
od 21 do manj kot 26 kg	od 8 do manj kot 16 let	150	300
od 26 do manj kot 31 kg	od 8 do manj kot 18 let	150	300
od 31 do manj kot 41 kg	od 8 do manj kot 18 let	185	370
od 41 do manj kot 51 kg	od 8 do manj kot 18 let	220	440
od 51 do manj kot 61 kg	od 8 do manj kot 18 let	260	520
od 61 do manj kot 71 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
od 71 do manj kot 81 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	od 10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

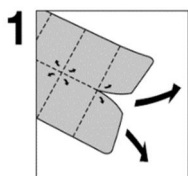
- 300 mg: dve 150-mg kapsuli ali
štiri 75-mg kapsule
- 260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali
ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
- 220 mg: dve 110-mg kapsuli
- 185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
- 150 mg: ena 150-mg kapsula ali
dve 75-mg kapsuli

Kako jemati zdravilo Pradaxa

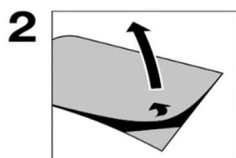
Zdravilo Pradaxa lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrnč, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Navodilo za odpiranje pretisnega omota

Na spodnjih risbah je prikazano, kako je treba vzeti kapsulo zdravila Pradaxa iz pretisnega omota.



Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.



Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.

- Kapsul ne potiskajte skozi pretisno folijo.
- Pretisno folijo odlepите šele, ko boste potrebovali kapsulo.

Navodilo za plastenko

- Odprite tako, da pokrovček pritisknete navzdol in ga zavrtite.
- Ko ste kapsulo vzeli ven, pokrovček namestite nazaj na plastenko in jo takoj po jemanju odmerka tesno zaprite.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pradaxa, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pradaxa

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka
Nadaljujte s preostalim dnevnim odmerkom zdravila Pradaxa ob istem času naslednjega dne.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pradaxa

Zdravilo Pradaxa jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Pradaxa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pradaxa učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možna je krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče), iz hemoroidov, iz zadnjika, pod kožo, v sklep, zaradi poškodbe ali po njej ali po operaciji;
- nastanek hematoma ali modrice po operaciji,
- kri v blatu pri laboratorijskih raziskavah,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- znižanje deleža krvnih celic,
- alergijska reakcija,
- bruhanje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti,
- izcedek iz rane (iztekanje tekočine iz kirurške rane),
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v možganih, pri kirurškem rezu, na mestu vboda pri injiciranju ali na mestu vstavitve katetra v veno;
- krvavi izloček iz mesta vstavitve katetra (cevke) v veno,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi po operaciji,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča otekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- težave s požiranjem,
- izcedek iz rane,
- izcedek tekočine iz operacijske rane.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje deleža krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,

- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra;
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pradaxa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali plastenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih. Platenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pradaxa

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 75 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina, arabski gumi, hipromeloza, dimetikon 350, smukec in hidroksipropilceluloza.
- Ovojnica kapsule vsebuje karagenan, kalijev klorid, titanov dioksid in hipromelozo.
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak, črni železov oksid in kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Pradaxa in vsebina pakiranja

Pradaxa 75 mg so trde kapsule (približno 18 × 6 mm) z neprozornim, belim pokrovčkom in

neprozornim belim telesom. Na pokrovčku je vtisnjen logo podjetja Boehringer Ingelheim, na telesu trde kapsule pa oznaka »R75«.

To zdravilo je na voljo v pakiranjih po 10×1 , 30×1 ali 60×1 trdo kapsulo v perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Nadalje, zdravilo Pradaxa je na voljo v pakiranjih po 60×1 trdo kapsulo v perforiranih aluminijastih belih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

To zdravilo je na voljo tudi v polipropilenski plastenki po 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

Proizvajalec

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

in

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Pradaxa 110 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa
3. Kako jemati zdravilo Pradaxa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pradaxa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pradaxa vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulant. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje nastajanja krvnih strdkov v venah po vstavitvi umetnega kolka ali kolena,
- preprečevanje krvnih strdkov v možganih (kap) in drugih žilah v telesu, če imate obliko nepravilnega bitja srca, ki se imenuje atrijska fibrilacija in vsaj en dodaten dejavnik tveganja;
- zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter za preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov v venah nog in pljučih.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa

Ne jemljite zdravila Pradaxa

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je delovanje vaših ledvic močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če ste močnejše nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;

- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;
- če imate močno zmanjšano delovanje jeter ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
- če jemljete peroralni ketokonazol ali itraconazol, zdravili za zdravljenje glivičnih okužb;
- če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pradaxa se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali če boste potrebovali operacijo.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Pradaxa«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano delovanje ledvic ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - samo če se uporablja pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Pradaxa

- če potrebujete operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Pradaxa treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam

- naroči zdravnik;
- takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabele noge ali imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.
- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Pradaxa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Pradaxa obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenpropionmon, acenokumarol, heparin, klopidoogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilna kislina),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo amiodaron, kinidin ali verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Pradaxa, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko, zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepresive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Pradaxa na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Pradaxa ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pradaxa nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Pradaxa

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa so na voljo za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Pradaxa upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Priporočeni odmerek je **220 mg enkrat na dan** (to sta dve kapsuli po 110 mg).

Če je vaše **delovanje ledvic zmanjšano** za več kot polovico ali ste **stari 75 let ali starejši**, je za vas priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete zdravilo, ki vsebuje **amjodaron, kinidin ali verapamil**, je priporočeni odmerek **150 mg 1-krat na dan** (2 kapsuli po 75 mg).

Če jemljete **zdravilo, ki vsebuje verapamil, in je delovanje vaših ledvic zmanjšano** za več kot polovico, morate jemati zmanjšan odmerek zdravila Pradaxa po **75 mg**, ker je pri vas tveganje za krvavitve povečano.

Za obe vrsti operacij velja, da zdravljenja ne smete začeti, če na mestu operacije krvavite. Če zdravljenja ne morete začeti do naslednjega dne po operaciji, začnite z odmerjanjem po 2 kapsuli 1-krat na dan.

Po operativni vstavitvi umetnega kolena

Zdravljenje z zdravilom Pradaxa je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 10 dni.

Po operativni vstavitvi umetnega kolka

Zdravljenje z zdravilom Pradaxa je treba začeti 1 do 4 ure po končani operaciji, in sicer z eno kapsulo, in ga nadaljevati z dvema kapsulama 1-krat na dan 28 do 35 dni.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Priporočeni odmerek je 300 mg, po ena kapsula **po 150 mg dvakrat na dan**.

Če ste **stari 80 let ali starejši**, je priporočeni odmerek za vas 220 mg, po **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

Če uporabljate **zdravila, ki vsebujejo verapamil**, se morate zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve zdraviti z manjšim odmerkom zdravila Pradaxa, in sicer s skupno 220 mg, to je po **eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan**.

Če pri vas obstaja **povečano tveganje za krvavitve**, se lahko zdravnik odloči, da vam bo predpisal odmerek po 220 mg, kar je **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

To zdravilo lahko jemljete še naprej, četudi je bilo vaš srčni utrip treba normalizirati s postopkom, ki se mu reče kardioverzija. Zdravilo Pradaxa jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Če vam je bil v postopku, ki se mu reče koronarna intervencija za namestitev žilne opornice, nameščen medicinski pripomoček (žilna opornica) v krvno žilo, da bi jo ohranjal odprto, lahko zdravilo Pradaxa uporabljate šele, ko vaš zdravnik oceni, da je dosežen normalen nadzor strjevanja krvi. Zdravilo Pradaxa jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Pradaxa je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak

dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

V preglednici 1 so prikazani enkratni in skupni dnevni odmerki zdravila Pradaxa v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih.

Preglednica 1: Preglednica odmerjanja za kapsule zdravila Pradaxa

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do manj kot 13 kg	od 8 do manj kot 9 let	75	150
od 13 do manj kot 16 kg	od 8 do manj kot 11 let	110	220
od 16 do manj kot 21 kg	od 8 do manj kot 14 let	110	220
od 21 do manj kot 26 kg	od 8 do manj kot 16 let	150	300
od 26 do manj kot 31 kg	od 8 do manj kot 18 let	150	300
od 31 do manj kot 41 kg	od 8 do manj kot 18 let	185	370
od 41 do manj kot 51 kg	od 8 do manj kot 18 let	220	440
od 51 do manj kot 61 kg	od 8 do manj kot 18 let	260	520
od 61 do manj kot 71 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
od 71 do manj kot 81 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	od 10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

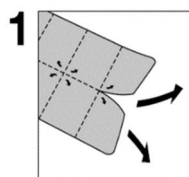
- 300 mg: dve 150-mg kapsuli ali štiri 75-mg kapsule
260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
220 mg: dve 110-mg kapsuli
185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
150 mg: ena 150-mg kapsula ali dve 75-mg kapsuli

Kako jemati zdravilo Pradaxa

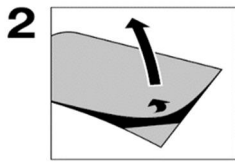
Zdravilo Pradaxa lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrnc, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Navodilo za odpiranje pretisnega omota

Na spodnjih risbah je prikazano, kako je treba vzeti kapsulo zdravila Pradaxa iz pretisnega omota.



Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.



Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.

- Kapsul ne potiskajte skozi pretisno folijo.
- Pretisno folijo odlepите še, ko boste potrebovali kapsulo.

Navodilo za platenko

- Odprite tako, da pokrovček pritisnete navzdol in ga zavrtite.
- Ko ste kapsulo vzeli ven, pokrovček namestite nazaj na platenko in jo takoj po jemanju odmerka tesno zaprite.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulantni.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pradaxa, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pradaxa

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka
Nadaljujte s preostalim dnevnim odmerkom zdravila Pradaxa ob istem času naslednjega dne.
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Uporaba pri odraslih: preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve.

Uporaba pri otrocih: zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.
Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.
Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pradaxa

Zdravilo Pradaxa jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Pradaxa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pradaxa učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operativni vstavitvi umetnega kolena ali kolka

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- možna je krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče), iz hemoroidov, iz zadnjika, pod kožo, v sklep, zaradi poškodbe ali po njej ali po operaciji;
- nastanek hematoma ali modrice po operaciji,
- kri v blatu pri laboratorijskih raziskavah,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- znižanje deleža krvnih celic,
- alergijska reakcija,
- bruhanje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti,
- izcedek iz rane (iztekanje tekočine iz kirurške rane),
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v možganih, pri kirurškem rezu, na mestu vboda pri injiciranju ali na mestu vstavitve katetra v veno;
- krvavi izloček iz mesta vstavitve katetra (cevke) v veno,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi po operaciji,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča otekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- težave s požiranjem,
- izcedek iz rane,
- izcedek tekočine iz operacijske rane.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pride lahko do krvavitve iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče) ali pod kožo;
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- možna je krvavitev iz hemoroidov, iz zadnjika ali v možganih;
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- težave s požiranjem,
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu kirurškega reza, na mestu poškodbe, iz mesta vboda injekcijske igle, iz mesta vstavitve venskega katetra;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- znižanje razmerja krvnih celic,
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

V kliničnem preskušanju je bila stopnja srčnih infarktov pri zdravlilu Pradaxa številčno večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno.

Zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi

- kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- prebavne motnje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev v sklep ali iz rane,
- krvavitev hemoroidov,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- občutek slabosti,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev iz kirurškega reza ali mesta vboda z injekcijo ali vstavitve katetra v veno ali iz možganov,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- težave s požiranjem.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje deleža krvnih celic,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi,
- izpadanje las.

V sklopu programa kliničnega preskušanja je bila stopnja srčnih infarktov pri zdravlilu Pradaxa večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno. Glede na stopnjo srčnih infarktov med bolniki, ki so se zdravili z dabigatranom, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo neravnovesja.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,

- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkih),
- znižanje deleža krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra,
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pradaxa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali plastenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih. Plastenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pradaxa

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina, arabski gumi, hipromeloza, dimetikon 350, smukec in hidroksipropilceluloza.
- Ovojnica kapsule vsebuje karagenan, kalijev klorid, titanov dioksid, indigotin in hipromelozo.
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak, črni železov oksid in kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Pradaxa in vsebina pakiranja

Zdravilo Pradaxa 110 mg so trde kapsule (približno 19×7 mm) z neprozornim, svetlo modrim pokrovčkom in neprozornim svetlo modrim telesom. Na pokrovčku je vtisnjen logo podjetja Boehringer Ingelheim, na telesu trde kapsule pa oznaka »R110«.

To zdravilo je na voljo v pakiranjih po 10×1 , 30×1 ali 60×1 trdo kapsulo, skupnih pakiranjih s 3 enotami po 60×1 trdo kapsulo (180 trdih kapsul) ali skupnih pakiranjih z 2 enotama po 50×1 trda kapsula (100 trdih kapsul) v perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Nadalje, zdravilo Pradaxa je na voljo v pakiranjih po 60×1 trdo kapsulo v perforiranih aluminijastih belih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

To zdravilo je na voljo tudi v polipropilenski plastenki po 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

Proizvajalec

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

in

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Pradaxa 150 mg trde kapsule dabigatraneteksilat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa
3. Kako jemati zdravilo Pradaxa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pradaxa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pradaxa vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri odraslih za:

- preprečevanje krvnih strdkov v možganih (kap) in drugih žilah v telesu, če imate obliko nepravilnega bitja srca, ki se imenuje atrijska fibrilacija in vsaj en dodaten dejavnik tveganja;
- zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter za preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov v venah nog in pljučih.

Zdravilo Pradaxa uporabljamo pri otrocih za:

- zdravljenje krvnih strdkov in preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pradaxa

Ne jemljite zdravila Pradaxa

- če ste alergični na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je delovanje vaših ledvic močno zmanjšano,
- če krvavite,
- če imate obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če ste močnejše nagnjeni h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;
- če jemljete zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije, kadar imate

vstavljen venski ali arterijski kateter in prejimate skozenj heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra, ali kadar je vaš srčni utrip normaliziran s postopkom, ki mu pravimo kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije;

- če imate močno zmanjšano delovanje jeter ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko nevarna;
- če jemljete peroralni ketokonazol ali itraconazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb;
- če jemljete peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če jemljete dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če jemljete zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vam vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Pradaxa se posvetujte z zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z zdravnikom tudi, če se bodo pojavili simptomi ali če boste potrebovali operacijo.

Zdravniku povejte, če imate ali ste imeli kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če je pri vas povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če ste pred kratkim krvaveli,
 - če ste imeli biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če ste imeli hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija),
 - če imate vnetje požiralnika ali želodca,
 - če imate težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če jemljete zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Pradaxa«;
 - če jemljete protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če imate bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da imate zmanjšano delovanje ledvic ali ste dehidrirani (imate simptome, kot sta občutek žeje ali izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ste starejši od 75 let,
 - če ste odrasel bolnik in je vaša telesna masa 50 kg ali manj;
 - samo če se uporablja pri otrocih: če ima otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če ste imeli srčni infarkt ali so vam postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če imate jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Pradaxa

- če potrebujete operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Pradaxa treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa vzamete pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči zdravnik;
 - takoj obvestite zdravnika, če po koncu anestezije začutite otrplost ali oslabeledost nog ali

imate težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.

- če med zdravljenjem padete ali se poškodujete, zlasti če se udarite v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve vas bo moral pregledati zdravnik.
- če veste, da imate bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere imate povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Pradaxa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. **Zdravnika morate pred jemanjem zdravila Pradaxa obvestiti zlasti, če jemljete eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokoumon, acenokumarol, heparin, klopidogetrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilno kislino),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amiodaron, dronedaron, kinidin, verapamil); če jemljete zdravila, ki vsebujejo verapamil, vam zdravnik lahko naroči, da uporabite zmanjšan odmerek zdravila Pradaxa, odvisno od stanja, zaradi katerega vam je predpisano. Glejte poglavje 3;
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko, zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepressive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Nosečnost in dojenje

Učinki zdravila Pradaxa na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Če ste noseči, tega zdravila ne smete jemati, razen če vam zdravnik pove, da je jemanje varno. Če ste ženska v rodni dobi, se morate med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa izogibati zanositvi.

Med jemanjem zdravila Pradaxa ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pradaxa nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Pradaxa

Kapsule zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih 8 let ali starejših, ki lahko pogoltnejo celo kapsulo. Obložena zrnca zdravila Pradaxa so na voljo za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Ob jemanju zdravila Pradaxa upoštevajte naslednja navodila:

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa, in zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Priporočeni odmerek je 300 mg, po ena kapsula po **150 mg dvakrat na dan**.

Če ste **stari 80 let ali starejši**, je priporočeni odmerek za vas 220 mg, po **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

Če uporabljate **zdravila, ki vsebujejo verapamil**, se morate zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve zdraviti z manjšim odmerkom zdravila Pradaxa, in sicer s skupno 220 mg, to je po **eno kapsulo po 110 mg dvakrat na dan**.

Če pri vas obstaja **povečano tveganje za krvavitve**, se lahko zdravnik odloči, da vam bo predpisal odmerek po 220 mg, kar je **ena kapsula po 110 mg dvakrat na dan**.

To zdravilo lahko jemljete še naprej, četudi je bilo vaš srčni utrip treba normalizirati s postopkom, ki se mu reče kardiokonverzija ali s postopkom, ki se mu reče kateterska ablacija zaradi atrijske fibrilacije. Zdravilo Pradaxa jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Če vam je bil v postopku, ki se mu reče koronarna intervencija za namestitev žilne opornice, nameščen medicinski pripomoček (žilna opornica) v krvno žilo, da bi jo ohranjal odprto, lahko zdravilo Pradaxa uporabljate šele, ko vaš zdravnik oceni, da je dosežen normalen nadzor strjevanja krvi. Zdravilo Pradaxa jemljite, kot vam naroči zdravnik.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Zdravilo Pradaxa je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase in starosti. Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, razen če vam zdravnik naroči, da določeno zdravilo prenehate uporabljati.

V preglednici 1 so prikazani enkratni in skupni dnevni odmerki zdravila Pradaxa v miligramih (mg). Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti v letih.

Preglednica 1: Preglednica odmerjanja za kapsule zdravila Pradaxa

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v letih		
od 11 do manj kot 13 kg	od 8 do manj kot 9 let	75	150
od 13 do manj kot 16 kg	od 8 do manj kot 11 let	110	220
od 16 do manj kot 21 kg	od 8 do manj kot 14 let	110	220
od 21 do manj kot 26 kg	od 8 do manj kot 16 let	150	300
od 26 do manj kot 31 kg	od 8 do manj kot 18 let	150	300
od 31 do manj kot 41 kg	od 8 do manj kot 18 let	185	370
od 41 do manj kot 51 kg	od 8 do manj kot 18 let	220	440
od 51 do manj kot 61 kg	od 8 do manj kot 18 let	260	520
od 61 do manj kot 71 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
od 71 do manj kot 81 kg	od 8 do manj kot 18 let	300	600
81 kg ali več	od 10 do manj kot 18 let	300	600

Enkratni odmerki, za katere so potrebne kombinacije z več kot eno kapsulo:

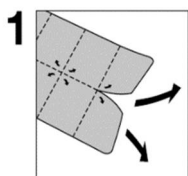
- 300 mg: dve 150-mg kapsuli ali
štiri 75-mg kapsule
- 260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg kapsula ali
ena 110-mg in dve 75-mg kapsuli
- 220 mg: dve 110-mg kapsuli
- 185 mg: ena 75-mg in ena 110-mg kapsula
- 150 mg: ena 150-mg kapsula ali
dve 75-mg kapsuli

Kako jemati zdravilo Pradaxa

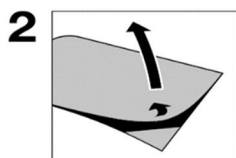
Zdravilo Pradaxa lahko jemljete ob jedi ali ne. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode, da se zagotovi prehod v želodec. Kapsule ne žvečite, ne lomite, iz nje ne izpraznite zrnč, saj to lahko poveča tveganje za krvavitve.

Navodilo za odpiranje pretisnega omota

Na spodnjih risbah je prikazano, kako je treba vzeti kapsulo zdravila Pradaxa iz pretisnega omota.



Po perforaciji odtrgajte eno enoto s pretisnega omota.



Odlepите zaščitno folijo in vzemite ven kapsulo.

- Kapsul ne potiskajte skozi pretisno folijo.
- Pretisno folijo odlepите šele, ko boste potrebovali kapsulo.

Navodilo za plastenko

- Odprite tako, da pokrovček pritisknete navzdol in ga zavrtite.
- Ko ste kapsulo vzeli ven, pokrovček namestite nazaj na plastenko in jo takoj po jemanju odmerka tesno zaprite.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila zdravnika ne spremenite zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pradaxa, kot bi smeli

Če vzamete preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na zdravnika, če ste vzeli preveč kapsul. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pradaxa

Pozabljeni odmerek lahko vzamete do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pradaxa

Zdravilo Pradaxa jemljite natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite zdravnika, če imate prebavne motnje po jemanju zdravila Pradaxa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pradaxa učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če boste imeli krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo mogoče odločil, da vas bo natančneje spremljal ali vam zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite zdravniku, če izkusite resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Preprečevanje zapore krvnih žil v možganih ali telesu s krvnimi strdki, ki se razvijejo pri motnjah srčnega utripa

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pride lahko do krvavitve iz nosu, v želodec ali črevo, iz penisa ali nožnice ali sečil (tudi kri v urinu, ki obarva urin rožnato ali rdeče) ali pod kožo;
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- prebavne motnje,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- občutek slabosti.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- možna je krvavitev iz hemoroidov, iz zadnjika ali v možganih;
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,

- težave s požiranjem,
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu kirurškega reza, na mestu poškodbe, iz mesta vboda injekcijske igle, iz mesta vstavitve venskega katetra;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča otekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- znižanje razmerja krvnih celic,
- povečane vrednosti jetrnih encimov,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- izpadanje las.

V kliničnem preskušanju je bila stopnja srčnih infarktov pri zdravlilu Pradaxa številčno večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno.

Zdravljenje krvnih strdkov v venah nog in pljučih ter preprečevanje njihove ponovitve

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- krvavitev iz nosu, v želodec ali črevo, iz zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- prebavne motnje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- krvavitev,
- krvavitev v sklep ali iz rane,
- krvavitev hemoroidov,
- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- nastanek hematoma,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- alergijska reakcija,
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- srbenje,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- vnetje požiralnika in želodca,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- občutek slabosti,
- bruhanje,
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- krvavitev iz kirurškega reza ali mesta vboda z injekcijo ali vstavitve katetra v veno ali iz možganov,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;

- težave s požiranjem.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje deleža krvnih celic,
- zmanjšanje števila ali odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi,
- izpadanje las.

V sklopu programa kliničnega preskušanja je bila stopnja srčnih infarktov pri zdravlilu Pradaxa večja kot pri varfarinu. Skupno število dogodkov je bilo majhno. Glede na stopnjo srčnih infarktov med bolniki, ki so se zdravili z dabigatranom, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo neravnovesja.

Zdravljenje krvnih strdkov ter preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov pri otrocih

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje deleža krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- odsotnost belih krvnih celic (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra,
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pradaxa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali plastenki, poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Po odprtju morate zdravilo porabiti v 4 mesecih. Platenko shranjujte tesno zaprto. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pradaxa

- Učinkovina je dabigatran. Ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina, arabski gumi, hipromeloza, dimetikon 350, smukec in hidroksipropilceluloza.
- Ovojnica kapsule vsebuje karagenan, kalijev klorid, titanov dioksid, indigotin in hipromelozo.
- Sestavine črnega tiskarskega črnila so šelak, črni železov oksid in kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Pradaxa in vsebina pakiranja

Zdravilo Pradaxa 150 mg so trde kapsule (približno 22 × 8 mm) z neprozornim, svetlo modrim pokrovčkom in neprozornim belim telesom. Na pokrovčku je vtisnjen logo podjetja Boehringer Ingelheim, na telesu trde kapsule pa oznaka »R150«.

To zdravilo je na voljo v pakiranjih po 10 × 1, 30 × 1 ali 60 × 1 trdo kapsulo, skupnih pakiranjih s 3 enotami po 60 × 1 trdo kapsulo (180 trdih kapsul) ali skupnih pakiranjih z 2 enotama po 50 × 1 trdo kapsulo (100 trdih kapsul) v perforiranih aluminijastih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Nadalje, zdravilo Pradaxa je na voljo v pakiranjih po 60 × 1 trdo kapsulo v perforiranih aluminijastih belih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

To zdravilo je na voljo tudi v polipropilenski plastenki po 60 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

Proizvajalec

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

in

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo

Pradaxa 20 mg obložena zrnca
Pradaxa 30 mg obložena zrnca
Pradaxa 40 mg obložena zrnca
Pradaxa 50 mg obložena zrnca
Pradaxa 110 mg obložena zrnca
Pradaxa 150 mg obložena zrnca
dabigatraneteksilat

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom, ki jih ima vaš otrok.
- Če pri svojem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Pradaxa
3. Kako jemati zdravilo Pradaxa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pradaxa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pradaxa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pradaxa vsebuje učinkovino dabigatraneteksilat in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo antikoagulantni. Deluje tako, da v telesu zavira snov, ki sodeluje pri nastanku krvnega strdka.

Zdravilo Pradaxa pri otrocih uporabljamo za zdravljenje krvnih strdkov ter za preprečevanje ponovnega pojava krvnih strdkov.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Pradaxa

Ne uporabljajte zdravila Pradaxa

- če je vaš otrok alergičen na dabigatraneteksilat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če je delovanje ledvic pri vašem otroku močno zmanjšano,
- če vaš otrok trenutno krvavi,
- če ima vaš otrok obolenje organa, ki povečuje tveganje za resne krvavitve (npr. želodčni čir, poškodbe ali krvavitve v možganih, po nedavni operaciji možganov ali oči);
- če je vaš otrok nagnjen h krvavitvam, ne glede na to, ali je ta motnja prirojena, so krvavitve neznanega izvora ali pa jih povzročajo druga zdravila;
- če vaš otrok prejema zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, rivaroksaban, apiksaban ali heparin), razen če gre za spremembo antikoagulantne terapije ali če ima vstavljen venski ali arterijski kateter in skozenj prejema heparin, ki zagotavlja prehodnost katetra;
- če ima vaš otrok močno zmanjšano delovanje jeter ali jetrno bolezen, ki bi lahko bila življenjsko

- nevarna;
- če vaš otrok prejema peroralni ketokonazol ali itraconazol, zdravili za zdravljenje glivičnih okužb;
- če vaš otrok prejema peroralni ciklosporin, zdravilo za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi;
- če vaš otrok prejema dronedaron, zdravilo za zdravljenje motenj srčnega utripa;
- če vaš otrok prejema zdravilo, ki vsebuje kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja, protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C;
- če so vašemu otroku vstavili umetno srčno zaklopko, kar zahteva stalno redčenje krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Pradaxa otroku se posvetujte z njegovim zdravnikom. Med zdravljenjem s tem zdravilom se boste morali posvetovati z otrokovim zdravnikom tudi, če se bodo pri otroku pojavili simptomi ali če bo otrok potreboval operacijo.

Otrokovemu zdravniku povejte, če otrok ima ali je imel kakršno koli zdravstveno stanje ali bolezen, zlasti katero od naslednjih:

- če ima vaš otrok povečano tveganje za krvavitve, kot na primer:
 - če je vaš otrok pred kratkim krvavel,
 - če je imel vaš otrok biopsijo (kirurški odvzem vzorca tkiva) v preteklem mesecu,
 - če je imel vaš otrok hudo poškodbo (na primer zlom kosti, poškodbo glave ali kakršno koli poškodbo, zaradi katere je bila potrebna operacija);
 - če ima vaš otrok vnetje požiralnika ali želodca,
 - če ima vaš otrok težave z zatekanjem želodčnega soka v požiralnik,
 - če vaš otrok prejema zdravila, ki bi lahko povečala nevarnost krvavitve – glejte spodnje poglavje »Druga zdravila in zdravilo Pradaxa«;
 - če vaš otrok prejema protivnetna zdravila, kot so diklofenak, ibuprofen, piroksikam;
 - če ima vaš otrok bakterijski endokarditis (okužbo notranje srčne ovojnice),
 - če veste, da ima vaš otrok zmanjšano delovanje ledvic, ali če je vaš otrok dehidriran (ima simptome, kot sta občutek žeje in izločanje zmanjšane količine temnega (koncentriranega)/penečega se seča);
 - če ima vaš otrok okužbo okrog možganov ali v možganih.
- če je vaš otrok imel srčni infarkt ali so vašemu otroku postavili diagnozo bolezni, ki povečuje tveganje za pojav srčnega infarkta;
- če ima vaš otrok jetrno bolezen, ki je povezana s spremenjenimi izvidi krvnih preiskav, uporabe tega zdravila ne priporočamo.

Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Pradaxa

- če vaš otrok potrebuje operacijo:
V tem primeru bo zdravilo Pradaxa treba začasno prekiniti zaradi povečane nevarnosti krvavitve med operacijo in krajši čas po njej. Zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa daste pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči otrokov zdravnik.
- če operacija vključuje kateter ali injekcijo v otrokovo hrbtenico (npr. za epiduralno ali spinalno anestezijo ali zmanjšanje bolečin):
 - zelo pomembno je, da zdravilo Pradaxa daste pred in po operaciji točno takrat, ko vam naroči otrokov zdravnik;
 - takoj obvestite otrokovega zdravnika, če otrok po koncu anestezije začuti otrplost ali oslabelost nog ali ima težave s črevesjem ali mehurjem, saj je potrebna nujna oskrba.
- če med zdravljenjem vaš otrok pade ali se poškoduje, zlasti če se udari v glavo. Poiščite nujno medicinsko pomoč. Zaradi povečane nevarnosti krvavitve bo moral vašega otroka pregledati

zdravnik.

- če veste, da ima vaš otrok bolezen, imenovano antifosfolipidni sindrom (bolezen imunskega sistema, zaradi katere ima povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov), o tem obvestite otrokovega zdravnika, ki bo presodil, ali je treba zdravljenje spremeniti.

Druga zdravila in zdravilo Pradaxa

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. **Otrokovega zdravnika morate pred dajanjem zdravila Pradaxa obvestiti zlasti, če otrok jemlje eno od zdravil, navedenih spodaj:**

- zdravila za zmanjšanje nastajanja krvnih strdkov (npr. varfarin, fenprokoumon, acenokumarol, heparin, klopidoogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroksaban, acetilsalicilno kislino),
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol), razen če jih nanašate samo na kožo;
- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa (npr. amjodaron, dronedaron, kinidin, verapamil),
- zdravila za preprečitev zavrnitve organa po presaditvi (npr. takrolimus, ciklosporin),
- zdravila, ki vsebujejo kombinacijo glekaprevirja in pibrentasvirja (protivirusno zdravilo za zdravljenje hepatitisa C);
- protivnetna in protibolečinska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina, ibuprofen, diklofenak),
- šentjanževko, zeliščno zdravilo proti depresiji;
- antidepresive, poimenovane selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina;
- rifampicin ali klaritromicin (dva antibiotika),
- protivirusna zdravila za zdravljenje aidsa (npr. ritonavir),
- nekatera zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin).

Zdravilo Pradaxa skupaj s hrano in pijačo

Ne mešajte obloženih zrn zdravila Pradaxa z mlekom ali mehko hrano, ki vsebuje mlečne izdelke. To zdravilo uporabljajte le z jabolčnim sokom ali mehko hrano, navedeno v navodilih za uporabo na koncu priloženega navodila.

Nosečnost in dojenje

To zdravilo je predvideno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let. Informacije o nosečnosti in dojenju v okviru zdravljenja vašega otroka morda ne bodo relevantne.

Učinki zdravila Pradaxa na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani. Nosečnica tega zdravila ne sme jemati, razen če ji zdravnik pove, da je jemanje varno. Ženska v rodni dobi se mora med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa izogibati zanositvi.

Med zdravljenjem z zdravilom Pradaxa mora ženska prenehati dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pradaxa nima vpliva na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. Kako jemati zdravilo Pradaxa

Obložena zrnca zdravila Pradaxa se lahko uporabljajo pri otrocih, mlajših od 12 let, takoj ko je otrok zmožen pogoltniti mehko hrano. Kapsule zdravila Pradaxa so na voljo za zdravljenje otrok, starih 8 let ali starejših.

Pri dajanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se

posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Pradaxa je treba jemati dvakrat na dan, en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer, vsak dan približno ob istem času. Odmerni interval mora biti čim bližje 12 uram.

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase in starosti. Otrokov zdravnik bo določil pravilen odmerek. Otrokov zdravnik lahko v nadaljevanju zdravljenja odmerek prilagodi. Vaš otrok mora še naprej uporabljati vsa druga zdravila, razen če otrokov zdravnik naroči, da določeno zdravilo preneha uporabljati.

V preglednici 1 so prikazani enkratni in skupni dnevni odmerki zdravila Pradaxa v miligramih (mg) za bolnike, mlajše od 12 mesecev. Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti bolnika v mesecih.

Preglednica 1: Preglednica odmerjanja za obložena zrnca zdravila Pradaxa za bolnike, mlajše od 12 mesecev

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v MESECIH		
od 2,5 do manj kot 3 kg	od 4 do manj kot 5 mesecev	20	40
od 3 do manj kot 4 kg	od 3 do manj kot 6 mesecev	20	40
od 4 do manj kot 5 kg	od 1 do manj kot 3 mesece	20	40
	od 3 do manj kot 8 mesecev	30	60
	od 8 do manj kot 10 mesecev	40	80
od 5 do manj kot 7 kg	od 0 do manj kot 1 mesec	20	40
	od 1 do manj kot 5 mesecev	30	60
	od 5 do manj kot 8 mesecev	40	80
	od 8 do manj kot 12 mesecev	50	100
od 7 do manj kot 9 kg	od 3 do manj kot 4 mesece	40	80
	od 4 do manj kot 9 mesecev	50	100
	od 9 do manj kot 12 mesecev	60	120
od 9 do manj kot 11 kg	od 5 do manj kot 6 mesecev	50	100
	od 6 do manj kot 11 mesecev	60	120
	od 11 do manj kot 12 mesecev	70	140
od 11 do manj kot 13 kg	od 8 do manj kot 10 mesecev	70	140
	od 10 do manj kot 12 mesecev	80	160
od 13 do manj kot 16 kg	od 10 do manj kot 11 mesecev	80	160
	od 11 do manj kot 12 mesecev	100	200

Spodaj so navedene priročne kombinacije vrečic za doseganje enkratnih odmerkov, priporočenih v preglednici za odmerjanje. Možne so tudi druge kombinacije.

20 mg: ena 20-mg vrečica	60 mg: dve 30-mg vrečici
30 mg: ena 30-mg vrečica	70 mg: ena 30-mg in ena 40-mg vrečica
40 mg: ena 40-mg vrečica	80 mg: dve 40-mg vrečici
50 mg: ena 50-mg vrečica	100 mg: dve 50-mg vrečici

V preglednici 2 so prikazani enkratni in skupni dnevni odmerki zdravila Pradaxa v miligramih (mg) za bolnike, stare od 1 leta do manj kot 12 let. Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika v kilogramih (kg) in starosti bolnika v letih.

Preglednica 2: Preglednica odmerjanja za obložena zrnca zdravila Pradaxa za bolnike, stare od 1 leta do manj kot 12 let

Kombinacije telesne mase in starosti		Enkratni odmerek v mg	Skupni dnevni odmerek v mg
Telesna masa v kg	Starost v LETIH		
od 5 do manj kot 7 kg	od 1 do manj kot 2 leti	50	100
od 7 do manj kot 9 kg	od 1 do manj kot 2 leti	60	120
	od 2 do manj kot 4 leta	70	140
od 9 do manj kot 11 kg	od 1 do manj kot 1,5 leta	70	140
	od 1,5 do manj kot 7 let	80	160
od 11 do manj kot 13 kg	od 1 do manj kot 1,5 leta	80	160
	od 1,5 do manj kot 2,5 leta	100	200
	od 2,5 do manj kot 9 let	110	220
od 13 do manj kot 16 kg	od 1 do manj kot 1,5 leta	100	200
	od 1,5 do manj kot 2 leti	110	220
	od 2 do manj kot 12 let	140	280
od 16 do manj kot 21 kg	od 1 do manj kot 2 leti	110	220
	od 2 do manj kot 12 let	140	280
od 21 do manj kot 26 kg	od 1,5 do manj kot 2 leti	140	280
	od 2 do manj kot 12 let	180	360
od 26 do manj kot 31 kg	od 2,5 do manj kot 12 let	180	360
od 31 do manj kot 41 kg	od 2,5 do manj kot 12 let	220	440
od 41 do manj kot 51 kg	od 4 do manj kot 12 let	260	520
od 51 do manj kot 61 kg	od 5 do manj kot 12 let	300	600
od 61 do manj kot 71 kg	od 6 do manj kot 12 let	300	600
od 71 do manj kot 81 kg	od 7 do manj kot 12 let	300	600
več kot 81 kg	od 10 do manj kot 12 let	300	600

Spodaj so navedene priročne kombinacije vrečic za doseganje enkratnih odmerkov, priporočenih v preglednici za odmerjanje. Možne so tudi druge kombinacije.

50 mg: ena 50-mg vrečica	140 mg: ena 30-mg in ena 110-mg vrečica
60 mg: dve 30-mg vrečici	180 mg: ena 30-mg in ena 150-mg vrečica
70 mg: ena 30-mg in ena 40-mg vrečica	220 mg: dve 110-mg vrečici
80 mg: dve 40-mg vrečici	260 mg: ena 110-mg in ena 150-mg vrečica
100 mg: dve 50-mg vrečici	300 mg: dve 150-mg vrečici
110 mg: ena 110-mg vrečica	

Postopek in pot uporabe zdravila

To zdravilo se daje skupaj z jabolčnim sokom ali mehko hrano, navedeno v napotkih za uporabo. Ne mešajte tega zdravila z mlekom ali mehko hrano, ki vsebuje mlečne izdelke.

Podrobna navodila za uporabo tega zdravila so v poglavju »Napotki za uporabo« na koncu priloženega navodila.

Zamenjava antikoagulacijskega zdravila

Brez posebnega navodila otrokovega zdravnika ne spreminjajte otrokovega zdravljenja z antikoagulanti.

Če ste dali večji odmerek zdravila Pradaxa, kot bi smeli

Če otrok vzame preveč tega zdravila, se poveča tveganje za krvavitve. Takoj se obrnite na otrokovega zdravnika, če ste ga dali preveč. Na voljo so posebne možnosti zdravljenja.

Če ste svojemu otroku pozabili dati zdravilo Pradaxa

Pozabljeni odmerek lahko daste do 6 ur pred naslednjim odmerkom.

Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, je treba pozabljeni odmerek izpustiti.

Ne dajte dvojnega odmerka, če ste pozabili dati prejšnji odmerek.

Če je bil odmerek vzet le deloma, v istem trenutku ne poskušajte dati drugega odmerka. Naslednji odmerek dajte po urniku približno 12 ur pozneje.

Če ste prenehali dajati zdravilo Pradaxa

Zdravilo Pradaxa dajajte natančno tako, kot je predpisal zdravnik. Ne prenehajte dajati tega zdravila, ne da bi se najprej posvetovali z otrokovim zdravnikom, saj se lahko nevarnost pojava krvnega strdka poveča, če zdravljenje ustavite prezgodaj. Obvestite otrokovega zdravnika, če ima otrok prebavne motnje po jemanju zdravila Pradaxa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Pradaxa učinkuje na strjevanje krvi, zato se pri večini neželenih učinkov pojavljajo znaki, kot so modrice ali krvavitve. Pojavi se lahko večja ali huda krvavitev, ki je najresnejši neželeni učinek in lahko ne glede na mesto krvavitve povzroči invalidnost, življenjsko ogroženost ali je celo usodna. Takšne krvavitve včasih niso vidne.

Če bo vaš otrok imel krvavitev, ki se ne bo zaustavila, ali znake prekomerne krvavitve (neobičajna oslabelost, utrujenost, bledica, omotica, glavobol ali nepojasnjeno otekanje), se nemudoma posvetujte z njegovim zdravnikom. Otrokov zdravnik se bo mogoče odločil, da bo otroka natančneje spremljal ali da bo zamenjal zdravilo.

Nemudoma sporočite otrokovemu zdravniku, če vaš otrok izkusi resno alergijsko reakcijo, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.

Možni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvničk v krvi,
- zmanjšanje števila trombocitov v krvi,
- kožni izpuščaj s temno rdečimi, dvignjenimi, srbečimi izboklinami, ki ga povzroča alergijska reakcija;
- nenadna sprememba barve in videza kože,
- nastanek hematoma,
- krvavitev iz nosu,
- vračanje želodčnega soka v požiralnik,
- bruhanje,
- občutek slabosti,
- pogosto mehko ali tekoče blato,
- prebavne motnje,
- izpadanje las,
- povečane vrednosti jetrnih encimov.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- krvavitev v želodec ali črevo, iz možganov, zadnjika, iz penisa oziroma vagine ali sečevoda

- (tudi kri v seču, ki ga obarva rožnato ali rdeče), ali pod kožo;
- zmanjšanje količine hemoglobina v krvi (snovi v rdečih krvničkah),
- znižanje deleža krvnih celic,
- srbenje,
- izkašljevanje krvi ali kri v izpljunku (sputumu),
- bolečina v trebuhu ali želodcu,
- vnetje požiralnika in želodca,
- alergijska reakcija,
- težave s požiranjem,
- porumenelost kože ali beločnic zaradi motenj jeter ali krvi.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odsotnost belih krvničk (ki pomagajo pri boju proti okužbam),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico;
- resna alergijska reakcija, ki povzroča zatekanje obraza ali grla;
- oteženo dihanje ali piskanje v pljučih,
- krvavitev,
- krvavitev se lahko pojavi v sklepu, na mestu poškodbe, na mestu kirurškega reza, iz mesta vboda injekcijske igle ali iz mesta vstavitve venskega katetra;
- krvavitev hemoroidov,
- razjeda v želodcu ali črevesju (vključno z razjedo v požiralniku),
- spremenjeni izvidi laboratorijskih testov delovanja jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pradaxa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred prvo uporabo ne odprite aluminijaste vrečke, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrnici zdravila Pradaxa, da zagotovite zaščito pred vlago.

Po odprtju aluminijaste vrečke, ki vsebuje vrečice z obloženimi zrnici in sušilo, morate zdravilo porabiti v 6 mesecih. Odprte vrečice ne smete shraniti in jo morate porabiti takoj po odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pradaxa

- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 20 mg obložena zrnca vsebuje obložena zrnca z 20 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 30 mg obložena zrnca vsebuje obložena zrnca s 30 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 40 mg obložena zrnca vsebuje obložena

- zrnca s 40 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 50 mg obložena zrnca vsebuje obložena zrnca s 50 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 110 mg obložena zrnca vsebuje obložena zrnca s 110 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Učinkovina je dabigatran. Ena vrečica zdravila Pradaxa 150 mg obložena zrnca vsebuje obložena zrnca s 150 mg dabigatraneteksilata (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so vinska kislina, arabski gumi, hipromeloza, dimetikon 350, smukec in hidroksipropilceluloza.

Izgled zdravila Pradaxa in vsebina pakiranja

Vrečice z obloženimi zrnci zdravila Pradaxa vsebujejo rumenkasta obložena zrnca.

Eno pakiranje tega zdravila vsebuje eno aluminijasto vrečko, ki vsebuje 60 aluminijastih vrečic srebrne barve z obloženimi zrnci zdravila Pradaxa in sušilo (z oznako »DO NOT EAT«, piktogramom in oznako »SILICA GEL«).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 Nemčija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Napotki za uporabo

Obloženih zrn zdravila Pradaxa ne dajajte:

- z brizgami ali cevkami za hranjenje,
- z nobeno hrano in pijačo razen z mehko hrano ali jabolčnim sokom, kot je navedeno v nadaljevanju.

Obložena zrnca zdravila Pradaxa dajajte le z mehko hrano ali jabolčnim sokom. Napotke za mehko hrano najdete v razdelku A), za jabolčni sok pa v razdelku B).

Pripravljenega zdravila je treba dati pred obrokom, da se zagotovi, da bolnik vzame celoten odmerek.

Pripravljenega zdravila dajte bolniku takoj ali v največ 30 minutah po mešanju. Tega zdravila ne dajajte, če je bilo več kot 30 minut v stiku s hrano ali jabolčnim sokom.

V primeru nepopolnega zaužitja pripravljenega zdravila ne dajte drugega odmerka, temveč počakajte do načrtovanega časa za naslednji odmerek.

A) Dajanje obloženih zrn zdravila Pradaxa z mehko hrano

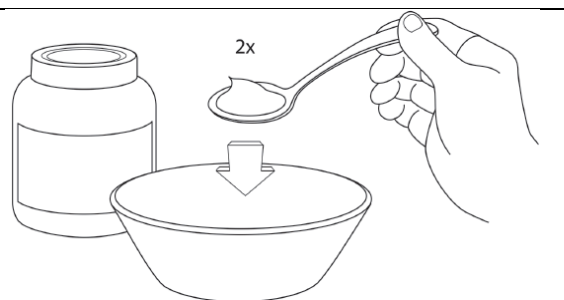
Hrana mora biti pred mešanjem z obloženimi zrci sobne temperature. Zdravilo se lahko daje z eno od naslednjih vrst mehke hrane:

- pretlačeno korenje,
- jabolčna čežana (za dajanje z jabolčnim sokom glejte razdelek B),
- pretlačena banana.

Ne uporabite mehke hrane, ki vsebuje mlečne izdelke.

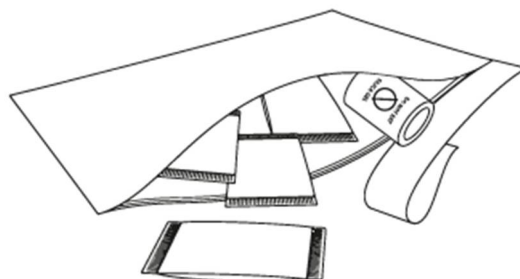
1. korak – pripravite lonček ali skledico

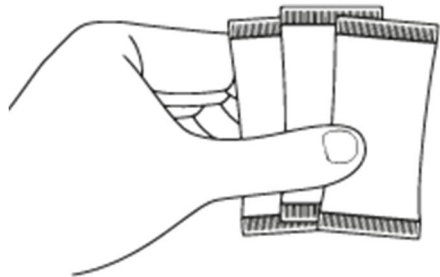
- V majhen lonček ali skledico dajte dve čajni žlički mehke hrane.



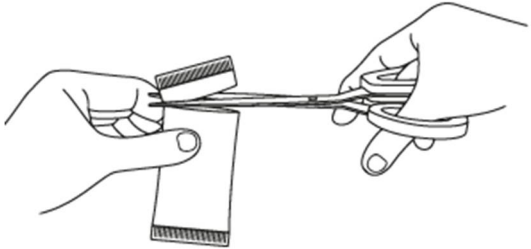
2. korak – vzemite vrečko (oz. vrečice)

- Ko srebrno aluminijasto vrečko odpirate prvič, jo s škarpami odrežite pri vrhu. Aluminijasta vrečka vsebuje 60 vrečic srebrne barve (zdravilo) in eno sušilo z natisnjeno oznako »DO NOT EAT«, piktogramom in oznako »SILICA GEL«.



• Ne odprite ali zaužijte sušila.	 NE JEJTE SUŠILA
• Vzemite ustrezno število vrečic z obloženimi zrnca zdravila Pradaxa glede na predpisani odmerek. • Neuporabljene vrečice dajte nazaj v aluminijasto vrečko.	

3. korak – odprite vrečico (oz. vrečice)

• Vzemite vrečico, ki vsebuje obložena zrnca zdravila Pradaxa. • Vrečico potrkajte ob mizo, da zagotovite, da se vsebina usede na dno. • Vrečica naj bo ves čas v pokončnem položaju. • Vrečico odprite tako, da jo s škarjami odrežete pri vrhu.	
--	--

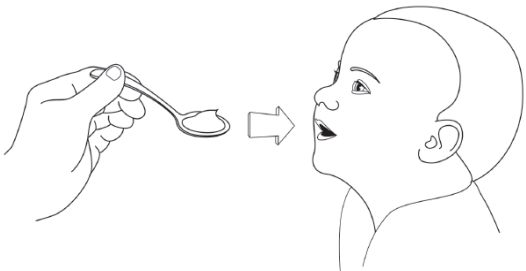
4. korak – stresite vsebino iz vrečice (oz. vrečic)

• Stresite celotno vsebino vrečice v mali lonček ali skledico z mehko hrano. • Ponovite 3. in 4. korak, če potrebujete več vrečic.	
---	--

5. korak – premešajte mehko hrano, da vmešate obložena zrnca

• Premešajte mehko hrano z žličko za hranjenje, tako da obložena zrnca dodobra premešate z mehko hrano.	
---	--

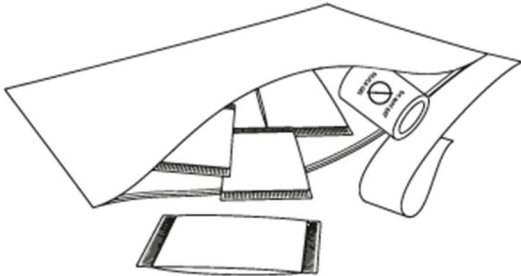
6. korak – mehko hrano dajte otroku

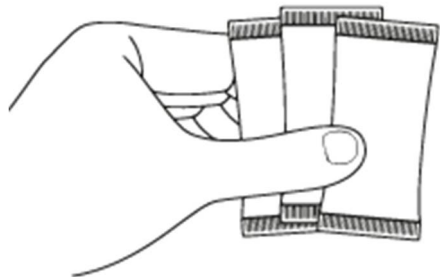
• Mehko hrano z obloženimi zrnci takoj dajte otroku z žličko za hranjenje. • Poskrbite, da bo otrok pojedel vso mehko hrano.	
--	--

B) Dajanje obloženih zrnč zdravila Pradaxa z jabolčnim sokom

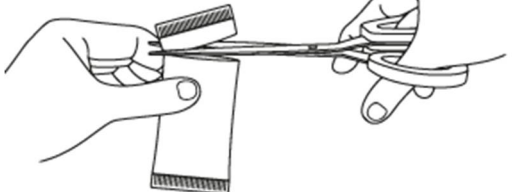
1. korak – pred naslednjim korakom pripravite kozarec jabolčnega soka

2. korak – vzemite vrečico (oz. vrečice)

• Ko srebrno aluminijasto vrečko odpirate prvič, jo s škarpami odrežite pri vrhu. Aluminijasta vrečka vsebuje 60 vrečic srebrne barve (zdravilo) in eno sušilo z natisnjeno oznako »DO NOT EAT«, piktogramom in oznako »SILICA GEL«.	
• Ne odprite ali zaužijte sušila.	 NE JEJTE SUŠILA

• Vzemite ustrezno število vrečic z obloženimi zrnci zdravila Pradaxa glede na predpisani odmerek. • Neuporabljene vrečice dajte nazaj v aluminijasto vrečko.	
--	--

3. korak – odprite vrečico (oz. vrečice)

• Vzemite vrečico, ki vsebuje obložena zrnca zdravila Pradaxa. • Vrečico potrkajte ob mizo, da zagotovite, da se vsebina usede na dno. • Vrečica naj bo ves čas v pokončnem položaju. • Vrečico odprite tako, da jo s škarijami odrežete pri vrhu.	
---	--

4. korak – dajte obložena zrnca zdravila Pradaxa z jabolčnim sokom

- Vsa obložena zrnca dajte otroku v usta neposredno iz vrečice ali z žličko za hranjenje in otroku ponudite toliko jabolčnega soka, kot ga potrebuje, da pogoltne obložena zrnca.
- Preglejte otrokova usta, da se prepričate, da je pogoltnil vsa obložena zrnca.
- Dodatna možnost: Če obložena zrnca zdravila Pradaxa zmešate z jabolčnim sokom, začnite z majhno količino jabolčnega soka (ki jo bo vaš otrok verjetno lahko zaužil v celoti) in poskrbite, da bo otrok zaužil vsa obložena zrnca. Če se obložena zrnca prilepijo na kozarec, dodajte majhno količino jabolčnega soka in ga ponovno dajte otroku. To ponavljajte, dokler v kozarcu ni nobenega obloženega zrnca več.

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA [za zdravilo Pradaxa 75 mg/110 mg/150 mg kapsule]

Pradaxa kapsule
dabigatraneteksilat

- To kartico morate imeti vi ali skrbnik vedno pri sebi.
- Pazite, da boste uporabili najnovejšo različico.

[xxxx 20xx]
[Boehringer Ingelheim logo]

Spoštovani bolnik/skrbnik pediatričnega bolnika,

zdravnik je vam ali vašemu otroku predpisal zdravljenje z zdravilom Pradaxa. Prosim, da zaradi varne uporabe zdravila upoštevate pomembne informacije v priloženem navodilu za uporabo. Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne podatke o vašem zdravljenju/zdravljenju vašega otroka, zato jo morate/jo mora vaš otrok imeti vedno pri sebi, da boste lahko zdravstvene delavce obvestili, da jemljete/vaš otrok jemlje zdravilo Pradaxa.

[Pradaxa logo]

Informacije o zdravilu za bolnike/skrbnike pediatričnih bolnikov

O vašem zdravljenju/zdravljenju vašega otroka

- Zdravilo Pradaxa redči kri. Uporablja se za zdravljenje obstoječih krvnih strdkov ali za preprečevanje nastajanja nevarnih krvnih strdkov.
- Zdravilo je treba uporabljati, kot vam je naročil zdravnik/zdravnik vašega otroka. Nikoli ne izpustite odmerka oziroma ne prenehajte jemati zdravila Pradaxa, ne da bi se o tem pogovorili s svojim/otrokovim zdravnikom.
- Obvestite svojega/otrokovega zdravnika o vseh zdravilih, ki jih trenutno jemljete/jemlje vaš otrok.
- Obvestite svojega/otrokovega zdravnika o jemanju zdravila Pradaxa pred vsakršnim kirurškim/invazivnim posegom.
- Kapsule zdravila Pradaxa lahko jemljete s hrano ali brez. Celo kapsulo je treba pogoltniti s kozarcem vode. Kapsule ne smete zlomiti, žvečiti ali iz nje izprazniti zrnc.

Kdaj morate poiskati zdravniško pomoč

- Jemanje zdravila Pradaxa lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Takoj se posvetujte s svojim/otrokovim zdravnikom, če se pri vas/pri otroku pojavijo znaki in simptomi krvavitev, kot so: oteklina, neprijeten občutek, nenavadna bolečina ali glavobol, omotica, bledica, oslabelost, nenavadno pojavljanje modric, krvavitve iz nosu, krvavenje dlesni, neobičajno dolgotrajno krvavenje iz ureznin, nenormalen menstrualni tok ali krvavenje iz vagine, kri v urinu, ki je lahko rožnata ali rjava, rdeče/črno blato, izkašljevanje krvi, bruhanje krvi ali vsebine, videza kavne usedline.
- V primeru padca ali poškodbe, zlasti pri udarcu v glavo, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravila Pradaxa ne prenehajte jemati, ne da bi se o tem pogovorili s svojim/otrokovim zdravnikom, če se pri vas/vašem otroku pojavi zgaga, navzea, bruhanje, neprijeten občutek v želodcu, napenjanje ali bolečine v zgornjem delu trebuha.

Informacije o zdravilu za zdravstvene delavce

- Zdravilo Pradaxa je peroralni antikoagulant (neposredni zaviralec trombina).
- Zdravljenje s tem zdravilom bo morda treba ukiniti pred operacijami in drugimi invazivnimi postopki.
- Pri večjih krvavitvah je treba zdravilo Pradaxa nemudoma ukiniti.
- Na voljo je specifična protitučinkovina (idarucizumab) za odrasle bolnike. Učinkovitost in varnost specifične protitučinkovine idarucizumaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani.

Za več informacij in napotkov o tem, kako izničiti antikoagulacijski učinek zdravila Pradaxa glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila Pradaxa in idarucizumaba.

- Zdravilo Pradaxa se izloča predvsem skozi ledvice; zagotovljena mora biti zadostna diureza. Zdravilo se izloča med dializo.

Prosimo, izpolnite ta del ali zaprosite svojega/otrokovega zdravnika, naj ga izpolni.

Podatki o bolniku

ime bolnika

datum rojstva

indikacija za antikoagulacijo

odmerek zdravila Pradaxa

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

Pradaxa obložena zrnca
dabigatraneteksilat

- To kartico mora imeti bolnik ali skrbnik vedno pri sebi.
- Pazite, da boste uporabili najnovejšo različico.

[xxxx 20xx]
[Boehringer Ingelheim logo]

Spoštovani skrbnik,

zdravnik je vašemu otroku predpisal zdravljenje z zdravilom Pradaxa. Prosimo, da zaradi varne uporabe zdravila upoštevate pomembne informacije v priloženem navodilu za uporabo. Opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne podatke o zdravljenju vašega otroka, zato jo morate/jo mora vaš otrok imeti vedno pri sebi, da boste lahko zdravstvene delavce obvestili, da vaš otrok jemlje zdravilo Pradaxa.

[Pradaxa logo]

Informacije o zdravilu za skrbnike

O zdravljenju vašega otroka

- Zdravilo Pradaxa redči kri. Uporablja se za zdravljenje obstoječih krvnih strdkov ali za preprečevanje nastajanja nevarnih krvnih strdkov.
- Zdravilo je treba uporabljati, kot je naročil zdravnik vašega otroka. Vedno dajte predpisani odmerek in nikoli ne izpustite odmerka ali prenehajte dajati zdravila, ne da bi se o tem pogovorili z otrokovim zdravnikom.
- Obvestite otrokovega zdravnika o vseh zdravilih, ki jih trenutno jemlje vaš otrok.
- Obvestite otrokovega zdravnika o jemanju zdravila Pradaxa pred vsakršnim kirurškim/invazivnim posegom.
- Obložena zrnca zdravila je treba dajati z mehko hrano ali jabolčnim sokom v skladu z napotki za uporabo v priloženem navodilu. Ne uporabite mehke hrane, ki vsebuje mlečne izdelke. Obloženih zrn zdravila ne dajajte z brizgami ali cevkami za hranjenje.

Kdaj morate poiskati zdravniško pomoč

- Jemanje zdravila Pradaxa lahko poveča tveganje za pojav krvavitev. Takoj se posvetujte z otrokovim zdravnikom, če se pri otroku pojavijo znaki in simptomi krvavitev, kot so: oteklina, neprijeten občutek, nenavadna bolečina ali glavobol, omotica, bledica, oslabelost, nenavadno pojavljanje modric, krvavitve iz nosu, krvavenje dlesni, neobičajno dolgotrajno krvavenje iz ureznin, nenormalen menstrualni tok ali krvavenje iz vagine, kri v urinu, ki je lahko rožnata ali rjava, rdeče/črno blato, izkašljevanje krvi, bruhanje krvi ali vsebine, videza kavne usedline.
- Če vaš otrok pade ali se poškoduje, zlasti če se udari v glavo, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- Zdravila Pradaxa ne prenehajte dajati, ne da bi se o tem pogovorili z otrokovim zdravnikom, če se pri vašem otroku pojavi zgaga, slabost, bruhanje, neprijeten občutek v želodcu, napenjanje ali bolečine v zgornjem delu trebuha.

Informacije o zdravilu za zdravstvene delavce

- Zdravilo Pradaxa je peroralni antikoagulant (neposredni zaviralec trombina).
- Zdravljenje s tem zdravilom bo morda treba ukiniti pred operacijami in drugimi invazivnimi postopki.
- Pri večjih krvavitvah je treba zdravilo Pradaxa nemudoma ukiniti.
- Zdravilo Pradaxa se izloča predvsem skozi ledvice; zagotovljena mora biti zadostna diureza. Zdravilo se izloča med dializo. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Prosimo, izpolnite ta del ali zaprosite otrokovega zdravnika, naj ga izpolni.

Podatki o bolniku

ime bolnika

datum rojstva

indikacija za antikoagulacijo

odmerek zdravila Pradaxa