

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκια με λευκό, αδιαφανές κέλυφος και λευκό, αδιαφανές σώμα μεγέθους 2, που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R75”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρωτογενής Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ορθοπεδικό Χειρουργείο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος

Η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg. Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1 – 4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 110 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες.

Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως δύο καψάκια των 110 mg. Η αγωγή με το Pradaxa θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1 – 4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 110 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 28-35 ημέρες.

Για τις παρακάτω ομάδες η συνιστώμενη ημερήσια δόση Pradaxa είναι 150mg λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως ως δύο καψάκια των 75mg.

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1-4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 75 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου):

- Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50mL/min) [(βλ. Νεφρική δυσλειτουργία (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)]
- Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη [βλ. Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)]
- Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω [βλ. Ηλικιωμένοι (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)]

Και για τις δύο παραπάνω περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων, εάν δεν διασφαλίζεται η αιμόσταση, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει. Αν η αγωγή δεν ξεκινήσει την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, τότε η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο):

Σε όλους τους ασθενείς:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με Pradaxa για να αποκλεισθούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Το Pradaxa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε mL/min) κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Pradaxa ήταν η μέθοδος Cockcroft-Gault. Ο τύπος είναι όπως παρουσιάζεται παρακάτω:

- Για την κρεατινίνη σε μmol/L:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]} (\times 0.85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{\text{κρεατινίνη ορού [μmol/L]}}$$

- Για την κρεατινίνη σε mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{ηλικία [έτη]}) \times \text{βάρος [kg]} (\times 0.85 \text{ εάν πρόκειται για γυναίκα})}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού [mg/dL]}}$$

Αυτή η μέθοδος συνιστάται όταν υπολογίζεται η CrCL των ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Η αγωγή με Pradaxa σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/λεπτό) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/λεπτό), υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή. Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 150 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75mg Pradaxa σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το Pradaxa και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη θεραπεία με dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 75mg την ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών) υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή. Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή στους ηλικιωμένους (>75 ετών), η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί υπολογίζοντας την CrCL πριν την έναρξη της θεραπείας με Pradaxa, προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/λεπτό). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να μειωθεί ή επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμάκων, κλπ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (ΑΦΤ) αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές που διερευνούσαν την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σωματικό βάρος (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg ή > 110 kg στη συνιστώμενη δοσολογία. Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φύλο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αλλαγή (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Αγωγή με Pradaxa σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από Pradaxa σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε Pradaxa

Διακόψτε την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή και ξεκινήστε το dabigatran etexilate 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pradaxa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατου.

Παράλειψη δόσης (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Συνιστάται η συνέχιση με τις εναπομένουσες δόσεις του dabigatran etexilate την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση των δόσεων που παραλείφθηκαν.

Τρόπος χορήγησης (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το Pradaxa θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν το καπάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (δείτε παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/λεπτό) (βλ.παράγραφο 4.2)
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ωςσημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ρίναροξαβάν, αρίξαβάν κλπ) εκτός ειδικών περιπτώσεων αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής (βλ.παράγραφο 4.2) ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ.παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση.
- Ταυτόχρονη αγωγή με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδαρόνη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διερευνούσαν την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και σε περιπτώσεις με ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία με dabigatran etexilate. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση ενός σημείου αιμορραγίας.

Για περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδαρουσιζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.9).

Παράγοντες, όπως η μειωμένη νεφρική λειτουργία (30-50 mL/min CrCL), η ηλικία ≥ 75 ετών, το χαμηλό σωματικό βάρος < 50kg, ή η συγχρηγούμενη αγωγή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gp (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη) συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα πλάσματος dabigatran (δείτε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση ticagrelor αυξάνει την έκθεση στο dabigatran και μπορεί να εμφανίσει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.5).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέως (ASA), κλοπιδογρέλης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Η χορήγηση ενός PPI μπορεί να ληφθεί υπόψη για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή κλινική επιτήρηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 1 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Παρακαλούμε αναφερθείτε επίσης στις αντενδείξεις στην παράγραφο 4.3.

Πίνακας 1: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	▪ Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<p><u>Μείζονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL) • Συγχορήγηση αναστολέα P-gp (ορισμένοι αναστολείς της P-gp αντενδείκνυνται, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) <p><u>Ελάσσονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • ΜΣΑΦ • Κλοπιδογρέλη • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση.
Ασθένειες/ διαδικασίες με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> • Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πηκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs, βλ. παράγραφο 4.5), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Pradaxa θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Το Pradaxa δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Ωστόσο, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε Pradaxa και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι κανονικοποιημένες και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 2 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.1)

Πίνακας 2: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	
dTT [ng/mL]	>67
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1.3
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το Pradaxa (βλ.παράγραφο 4.3).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για τους ασθενείς < 50 kg (βλ.παράγραφο 5.2).

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.9).

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή με το Pradaxa (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να ληφθεί υπόψη εάν ο ασθενής παρουσιάζει μια dTT, ECT ή aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp (όπως η ριφαμπικίνη, το βαλσαμόχορτο St. John's Wort (*hypericum perforatum*), η καρβαμαζεπίνη, η φαιντοΐνη ή η αβασιμίμπη) αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (δείτε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του dabigatran etexilate.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιοδήποτε διαδικασίες. Σε τέτοιες περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες διαδικασίες

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδαρουσιζουμάμπη) στο Pradaxa.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με Pradaxa μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Praxbind (ιδαρουσιζουμάμπη), εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/ επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Pradaxa 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιεσδήποτε διαδικασίες.

Ο πίνακας 3 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε mL/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Διακοπή του dabigatran πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζον επέμβαση	Συνήθους κίνδυνος
≥ 80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥ 30 - < 50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (> 48 ώρες)

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/ επισκληρίδιος αναισθησία/ οσφυονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζεται πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του dabigatran etexilate. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να ξαναρχίσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατόν εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το dabigatran σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Pradaxa σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου η αγωγή δεν συνιστάται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Pradaxa: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ.παράγραφο 4.3) και φαρμακευτικά προϊόντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτρανή και σουλφινπυραζόνη (βλ.παράγραφο 4.4).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κλοπιδογρέλη: Σε μια μελέτη φάσης I σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300mg ή 600mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ.παράγραφο 4.4).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης του dabigatran etexilate και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον κίνδυνο αιμορραγιών μελετήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε μια μελέτη φάσης II στην οποία εφαρμόστηκε μια τυχαίοποιημένη συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Με βάση τη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

ΜΣΑΦ: Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια περιεγχειρητική αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στα δύο dabigatran etexilate και βαρφαρίνη. Επομένως, εξαιτίας του κινδύνου αιμορραγίας, ιδίως με τα ΜΣΑΦ με χρόνο ημιζωής αποβολής > 12 ώρες, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας (βλ.παράγραφο 4.4).

Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH): Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ότι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το dabigatran etexilate και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Το dabigatran etexilate και το dabigatran δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με το dabigatran.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (όπως η αμιωδαρόνη, η βεραπαμίλη, η κινιδίνη, η κετοκοναζόλη, η δρονεδαρόνη, η κλαριθρομυκίνη και το ticagrelor) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μια δοκιμασία πήξης βοηθάει στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας αυξημένης έκθεσης σε dabigatran (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Οι παρακάτω ισχυροί αναστολείς της P-gr αντενδείκνυνται: Συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδαρόνη (δείτε παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, ποσακοναζόλη, κινιδίνη, βεραπαμίλη και ticagrelor) (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} κατά 138 % και 135 %, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και 153 % και 149 % αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μίας φορά την ημέρα. Ο χρόνος προς τη μέγιστη τιμή, ο τελικός χρόνος ημιζωής και η μέση διάρκεια παραμονής δεν επηρεάστηκαν από την κετοκοναζόλη (δείτε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη αντενδείκνυται (δείτε παράγραφο 4.3).

Δρονεδαρόνη: Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} αυξήθηκαν κατά 2.4-φορές και 2.3-φορές (+136% και 125%), αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2.1-φορές και 1.9-φορές (+114% και 87%), αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και η νεφρική κάθαρση του dabigatran δεν επηρεάστηκαν από τη δρονεδαρόνη. Όταν μονή και πολλαπλές δόσεις δρονεδαρόνης χορηγήθηκαν 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate, οι αυξήσεις στην $AUC_{0-\infty}$ του dabigatran ήταν 1.3-φορές και 1.6-φορές, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη θεραπεία με δρονεδαρόνη αντενδείκνυται.

Αμιωδαρόνη: Όταν το Pradaxa συγχρηγώθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 60 % και 50 %, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς, οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75mg Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και αμιωδαρόνη (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με αμιωδαρόνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Κινιδίνη: Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1,000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{t,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 53 % και 56 %, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς, οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 150 mg την ημέρα λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75

mg Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και κινιδίνη (δείτε παράγραφο 4.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κινιδίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Βεραπαμίλη: Όταν το dabigatran etexilate (150mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μια ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 180% και της AUC κατά περίπου 150%). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 90% και της AUC κατά περίπου 70%) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 60% και της AUC κατά περίπου 50%).

Επομένως, απαιτείται στενή κλινική επιτήρηση (εξετάζοντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν το dabigatran συγχωρηγείται με βεραπαμίλη. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά το χειρουργείο αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, που λαμβάνει συγχρόνως dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, η δόση του Pradaxa θα πρέπει να μειώνεται σε 150mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και συγχωρήγηση dabigatran etexilate και βεραπαμίλης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 75mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με βεραπαμίλη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 10% και της AUC κατά περίπου 20%). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κλαριθρομυκίνη: Όταν η κλαριθρομυκίνη (500mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 19% και του C_{max} κατά περίπου 15% χωρίς ανησυχία για την κλινική ασφάλεια. Παρόλ' αυτά, σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran, μια κλινικά σχετική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη. Επομένως, θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ticagrelor: Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1.73 φορές και 1.95 φορές (+73 % και 95%), αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1.56 φορές και 1.46 φορές (+56% και 46%) για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC_{τ,ss} και τη C_{max,ss} κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές (+49% και 65%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC_{τ,ss} και της C_{max,ss}, ss μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές (+27% και 23 %), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνος του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη AUC_{τ,ss} και τη C_{max,ss} 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.

Οι κάτωθι ισχυροί αναστολείς της P-gr δεν έχουν μελετηθεί κλινικά αλλά από αποτελέσματα *in vitro* μπορεί να αναμένεται μια παρόμοια με την κετοκοναζόλη επίδραση: Ιτρακοναζόλη και κυκλοσπορίνη, τα οποία αντενδείκνυνται (βλ.παράγραφο 4.3).

Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει *in vitro* παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς. Με βάση αυτά τα στοιχεία ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται.

Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Pradaxa συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.

Επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός επαγωγέα P-gr (όπως ριφαμπικίνη, St Johns wort (*Hypericum perforatum*), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran και πρέπει να αποφεύγεται (βλ.παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ριφαμπικίνη: Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65.5 και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την P- γλυκοπρωτεΐνη

Αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, και συνδυασμών της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το Pradaxa.

Υπόστρωμα της P- γλυκοπρωτεΐνης

Διγοξίνη: Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Συγχωρήγηση με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στη RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Γαστρικό pH

Παντοπραζόλη: Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου του dabigatran περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.

Ρανιτιδίνη: Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με Pradaxa δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dabigatran etexilate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με Pradaxa.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν την εμφύτευση στα 70mg/kg (που αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο κατά 5 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γονιμότητα των θήλεων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρρενων. Σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες (που αντιστοιχούν σε ένα υψηλότερο κατά 5-10 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε σε επίμυες και κόνικλους, μια μείωση στο σωματικό βάρος του νεογνού και στη βιωσιμότητα του εμβρύου μαζί με μια αύξηση της ποικιλότητας στα νεογνά. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητική, παρατηρήθηκε μια αύξηση στη νεογνική θνησιμότητα σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες των ζώων (μια δόση αντίστοιχη σε ένα επίπεδο έκθεσης πλάσματος υψηλότερο κατά 4 φορές από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 10,795 ασθενείς έλαβαν αγωγή σε 4-6 ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής με τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος. Από αυτούς, οι 6684 έλαβαν 150 mg ή 220 mg Pradaxa την ημέρα.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίστηκαν σε περίπου 14 % των ασθενών: η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών (συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγιών του τραύματος) είναι μικρότερη από 2 %.

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες ήταν σπάνιες σε συχνότητα, μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρα αποτελέσματα.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 4 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος / Προτιμώμενος όρος.	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές
Αναιμία	Όχι συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες
Εξάνθημα	Σπάνιες
Κνησμός	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Άγνωστο
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Όχι συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες
Δυσπεψία	Σπάνιες
Δυσφαγία	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες
Κακώσεις,δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες
Μετεγχειρητική παροχέτευση	Σπάνιες

Αιμορραγία

Ο Πίνακας 5 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής στην πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής στις δύο πιλοτικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

Πίνακας 5: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία.

	Dabigatran etexilate 150mg N(%)	Dabigatran etexilate 220mg N(%)	Ενοξαπαρίνη N(%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1,866 (100.0)	1,825 (100.0)	1,848 (100.0)
Μείζονες αιμορραγίες	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Ο ορισμός της ανεπιθύμητης ενέργειας μείζονες αιμορραγίες στις μελέτες RE-NOVATE και RE-MODEL ήταν ως εξής:

- Θανατηφόρος αιμορραγία
- Κλινικά εμφανής αιμορραγία περισσότερο από την αναμενόμενη και σχετιζόμενη με $\geq 20\text{g/l}$ (αντιστοιχεί σε 1.24 mmol/L) πτώση της αιμοσφαιρίνης περισσότερο από ότι αναμένονταν.
- Κλινικά εμφανής αιμορραγία περισσότερο από την αναμενόμενη και που οδηγεί σε μετάγγιση ≥ 2 μονάδων συμπυκνωμένων κυττάρων ή ολικού αίματος περισσότερο από ότι αναμένονταν
- Συμπτωματική οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοκρανιακή, ενδοφθαλμική ή ενδορραχιαία αιμορραγία
- Αιμορραγία που απαιτεί διακοπή της αγωγής
- Αιμορραγία που οδηγεί σε επανεγχείριση

Για οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία απαιτήθηκε αντικειμενικός έλεγχος (υπέρηχος ή σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (CT)) και για ενδοκρανιακή και ενδορραχιαία αιμορραγία (σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις του dabigatran etexilate πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα dabigatran (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που επιπρόσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με Pradaxa. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Pradaxa, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδारουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του Pradaxa (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπυκνώματα των παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένα ή μη) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ληφθούν υπόψη. Υπάρχει περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση που στηρίζει το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran αλλά δεδομένα για τη χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον καθώς και για τον πιθανό κίνδυνο αντιδραστικής θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να γίνουν αναξιόπιστες έπειτα από χορήγηση των προτεινόμενων συμπυκνωμάτων των παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπυκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντισταθμιστικά φάρμακα μακράς δράσης. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Με βάση την κατά τόπους διαθεσιμότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού στην πήξη σε περιπτώσεις μείζονων αιμορραγιών.

Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (δείτε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικό, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE07.

Μηχανισμός δράσης

Το dabigatran etexilate είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

Εφόσον η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) καθιστά δυνατή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες κατά τη διεργασία της πήξης, η αναστολή της εμποδίζει τη δημιουργία θρόμβου. Το dabigatran αναστέλει επίσης την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα *in-vivo* και *ex-vivo* έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και του dabigatran etexilate μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης που επιτυγχάνεται με το dabigatran. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι ικατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Αν και, υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 2) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg dabigatran etexilate, ήταν 70.8 ng/mL, με εύρος 35.2 – 162 ng/mL (25° – 75° ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg dabigatran), ήταν κατά μέσο όρο 22.0 ng/mL, με εύρος 13.0 – 35.7 ng/mL (25° – 75° ποσοστιαίο εύρος) (δείτε παράγραφο 4.4).

Σε μια ειδική μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 mL/min) που έλαβαν θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτατης συγκέντρωσης (trough) του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/mL, με εύρος από 29,6 - 72,2 ng/mL (25°-75° ποσοστιαίο εύρος).

Σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως,

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα ήταν 67ng/mL, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ.παράγραφο 4.4 και 4.9),
- η 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1.3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Το ECT δε μετρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης άρθρωσης

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παραλλήλων ομάδων, διπλές-τυφλές, δοκιμές επιβεβαίωσης δόσης, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία ομάδα για χειρουργική αντικατάσταση γόνατος και μια για χειρουργική αντικατάσταση ισχίου) έλαβαν Pradaxa 75 mg ή 110 mg εντός 1 – 4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενες από 150 ή 220 mg ημερησίως κατόπιν, ενώ η αιμόσταση είχε διασφαλισθεί, ή ενοξαπαρίνη 40 mg κατά την ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και κατόπιν ημερησίως.

Στη δοκιμή RE-MODEL (αντικατάσταση γόνατος) η θεραπεία διήρκησε για 6 – 10 ημέρες και στη δοκιμή RE-NOVATE (αντικατάσταση ισχίου) για 28 – 35 ημέρες. Συνολικά έλαβαν θεραπεία 2,076 ασθενείς (γόνατο) και 3,494 (ισχίο), αντίστοιχα.

Η συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής, της εγγύς και άπω Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτέλεσαν το κύριο τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Η συνολική μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εγγύς Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα συσχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή αποτέλεσε ένα δευτερεύον τελικό σημείο και θεωρείται ότι έχει καλύτερη κλινική σχέση.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση του Pradaxa 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της Μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 6). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 6).

Οι κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε πληθυσμό ασθενών με μέση ηλικία > 65 ετών.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις κλινικές μελέτες φάσης 3 μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον πληθυσμό ασθενών που μελετήθηκε στη RE-MODEL και στη RE-NOVATE (5,539 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή), 51 % υπέφερε από συνοδό υπέρταση, 9 % από συνοδό διαβήτη, 9 % από

συνοδό στεφανιαία νόσο και 20 % είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις νόσους δεν είχε αντίκτυπο στις επδράσεις του dabigatran στην πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής ή στις συχνότητες των αιμορραγιών.

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 6.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 7.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 8 κατωτέρω.

Πίνακας 6: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Δοκιμή	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	909	888	917
Συχνότητες εμφάνισης (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.78	1.09	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	506	527	511
Συχνότητες εμφάνισης (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.73	1.08	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Πίνακας 7: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.

Δοκιμή	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0.9	1.28	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0.97	1.07	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Πίνακας 8: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή μεμονωμένα στις μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1146	1163	1154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κλινικές μελέτες για την πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες:

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε το dabigatran etexilate και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης με μηχανική βαλβίδα καρδιάς (δηλαδή κατά την παραμονή στο νοσοκομείο) και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας περισσότερο από τρεις μήνες πριν. Τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων) και τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν με το dabigatran etexilate σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία

εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς το dabigatran etexilate (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6.5 %.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0.5 και 2.0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εξαιτίας συμβαλλόντων παραγόντων όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μια εφάπαξ δόση και 37 % σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν τα καψάκια και να λαμβάνουν μόνο τα σφαιρίδια (π.χ. πασπαλισμένο πάνω από το φαγητό ή μέσα σε ποτά) (δείτε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35 %) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 L υπερέχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Η C_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου ήταν ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 8, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85 %). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίστηκε στο 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας

κυμάνθηκε από 88 – 94 % της χορηγούμενης δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10 % του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 mL/λεπτό που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του Pradaxa είναι περίπου 2.7 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 – 50 mL/λεπτό) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10 – 30 mL/λεπτό), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Πίνακας 9: Χρόνος ημίσειας ζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και σε άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [mL/min]	Μέσος g (gCV%; εύρος) Χρόνος ημίσειας ζωής [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)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 mL/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα.

Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700mL/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200mL/min ή 350-390mL/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, αντίστοιχα. Η ποσότητα του φαρμάκου που υποβλήθηκε σε κάθαρση μέσω διύλισης είναι ανάλογη με το ρυθμό ροής αίματος έως ένα ρυθμό ροής αίματος 300mL/min. Η αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένα άτομα έδειξαν αύξηση από 40 έως 60 % στην AUC και περισσότερο από 25 % στη C_{max} σε σύγκριση με νεαρά άτομα. Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα ≥75 ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα <65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran σε 12 άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh B) σε σύγκριση με 12 μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80.8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και < 100kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς ≤ 50 kg.

Φύλο

Η έκθεση στη δραστική ουσία σε μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής ήταν περίπου 40 % με 50 % υψηλότερη σε γυναίκες ασθενείς και δε συνιστάται καμία ρύθμιση της δόσης.

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές ενδο-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, αфро-αμερικανών, ισπανόφωνων, γαπωνέζων ή κινέζων ασθενών όσον αφορά στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Το προφάρμακο dabigatran etexilate αλλά όχι το dabigatran, είναι υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gr. Ως εκ τούτου, ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του μεταφορέα P-gr (αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη, ticagrelor και κετοκοναζόλη) και με επαγωγείς (ριφαμπικίνη) είχαν διερευνηθεί (δείτε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

In vitro μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν δείξει καμία αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από *in vivo* μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση ανάμεσα σε αυτήν την αγωγή και στις παρακάτω δραστικές ουσίες: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση μεταφορέα P-gr) και δικλοφαινάκη (CYP2C9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν λόγω της μεγιστοποιημένης φαρμακοδυναμικής επίδρασης του dabigatran.

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και τη βιωσιμότητα παράλληλα με αύξηση των εμβρυικών αποκλίσεων σε επίμυες και κόνικλους. Στην προ- και μετά- γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυική θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

Σε διαβίου τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και μύες, δεν υπήρχαν στοιχεία για πιθανότητα ογκογένεσης του dabigatran με μέγιστες δόσεις των 200mg/kg.

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα του dabigatran etexilate mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες φυσικού περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

- Τρυγικό οξύ
- Αραβικό κόμμι
- Υπρομελλόζη
- Διμεθικόνη 350
- Τάλκης
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

- Καρραγενάνη
- Χλωριούχο κάλιο
- Διοξείδιο τιτανίου
- Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάني εκτύπωσης

- Κόμμεα λάκκας
- Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
- Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη: 3 χρόνια

Εφόσον η φιάλη ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, κουτιά που περιέχουν 6 ταινίες κυψέλης (60 x 1) σε διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

- Κάθε ξεχωριστή κυψέλη θα πρέπει να απομακρύνεται από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής.
- Το πίσω φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να αποκολλάται και το καψάκιο μπορεί να απομακρυνθεί.
- Τα σκληρά καψάκια δεν θα πρέπει να πιέζονται μέσα από το φύλλο της κυψέλης
- Το φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να ανοίγεται μόνο όταν χρειασθεί να ληφθεί ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa.

Όταν βγάζετε ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa από τη φιάλη, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κάτωθι οδηγίες:

- Το καπάκι ανοίγει με πίεση και στροφή.
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, το πόμα θα πρέπει να επιστραφεί αμέσως στη φιάλη και η φιάλη να κλειστεί ερμητικά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιανουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκια με ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές κέλυφος και ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές σώμα μεγέθους 1, που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R110”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρωτογενής πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατος.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλική μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου \geq Ι), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρωτογενής Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ορθοπεδικό Χειρουργείο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος

Η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg. Η αγωγή με το Pradaxa θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1 – 4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 110 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες.

Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως δύο καψάκια των 110 mg. Η αγωγή με το Pradaxa θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1 – 4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 110 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 28-35 ημέρες.

Για τις παρακάτω ομάδες η συνιστώμενη ημερήσια δόση Pradaxa είναι 150mg λαμβανόμενα μία φορά ημερησίως ως δύο καψάκια των 75mg.

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από του στόματος εντός 1-4 ωρών μετά το πέρας της εγχείρησης με ένα καψάκιο των 75 mg και να συνεχίζεται κατόπιν με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα για συνολικά 10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου):

- Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50mL/min) [(βλ. Νεφρική δυσλειτουργία (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*)]
- Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη [βλ. Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*)]
- Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω [βλ. Ηλικιωμένοι (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*)]

Και για τις δύο παραπάνω περιπτώσεις χειρουργικών επεμβάσεων, εάν δε διασφαλίζεται η αιμόσταση, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει. Αν η αγωγή δεν ξεκινήσει την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, τότε η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει με 2 καψάκια μία φορά την ημέρα.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*):

Σε όλους τους ασθενείς:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με Pradaxa για να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Το Pradaxa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε mL/min) κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Pradaxa ήταν η μέθοδος Cockcroft-Gault (βλ. παράγραφο 4.2 Pradaxa 75mg).

Αυτή η μέθοδος συνιστάται όταν υπολογίζεται η CrCL των ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Ειδικό πληθυσμό

Νεφρική δυσλειτουργία (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*)

Η αγωγή με Pradaxa σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) < 30 mL/λεπτό) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/λεπτό), υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή. Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg χορηγούμενη μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (*pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο*)

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 150 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα ως δύο καψάκια των

75mg Pradaxa σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το Pradaxa και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ταυτόχρονη θεραπεία με dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 75mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ηλικιωμένοι (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 75 ετών) υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή. Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή στους ηλικιωμένους (>75 ετών), η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί υπολογίζοντας την CrCL πριν την έναρξη της θεραπείας με Pradaxa, προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/λεπτό). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να μειωθεί ή επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμάκων, κλπ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (ΑΦΤ) αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές που διερευνούσαν την πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολής μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σωματικό βάρος (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50 kg ή > 110 kg στη συνιστώμενη δοσολογία. Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φύλο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αλλαγή (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Αγωγή με Pradaxa σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από Pradaxa σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε Pradaxa

Διακόψτε την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή και ξεκινήστε το dabigatran etexilate 0-2 ώρες πριν το χρόνο που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pradaxa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης γόνατου.

Παράλειψη δόσης (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Συνιστάται η συνέχιση με τις εναπομένουσες δόσεις του dabigatran etexilate την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας.

Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν.

Δοσολογία (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ).

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα, ύστερα από παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ

Για τις παρακάτω ομάδες η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως:

- Ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή άνω
- Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη

Για τις παρακάτω ομάδες, η ημερήσια δόση του Pradaxa των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου

αιμορραγίας:

- Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών
- Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία
- Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση του Pradaxa 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά.

Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στο dabigatran, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευούνται αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί ώστε να μεταπηδήσουν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή με ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Ηλικιωμένοι (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών πρέπει να ακολουθούν αγωγή με ημερήσια δόση των 300mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα. Μια δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να ληφθεί υπόψιν εξατομικευμένα, με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού, όταν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι χαμηλός και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλός (βλ.παράγραφο 4.4).

Ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω πρέπει να ακολουθούν αγωγή με ημερήσια δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή στους ηλικιωμένους (>75 ετών), η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί υπολογίζοντας την CrCL πριν την έναρξη της θεραπείας με Pradaxa, προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/λεπτό). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμηθεί τουλάχιστον μια φορά το χρόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Pradaxa ή πιο συχνά όπως χρειάζεται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία θα μπορούσε να μειωθεί ή επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με συγχωρήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων, κλπ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ.παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ.παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ.παράγραφο 4.4).

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ):

Σε όλους τους ασθενείς:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με Pradaxa για να αποκλεισθούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Το Pradaxa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Επιπρόσθετες απαιτήσεις σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς άνω των 75 ετών:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa τουλάχιστον μία φορά το χρόνο ή πιο συχνά όπως απαιτείται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε mL/min) κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Pradaxa ήταν η μέθοδος Cockcroft-Gault (βλ. παράγραφο 4.2 Pradaxa 75 mg).

Νεφρική δυσλειτουργία (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Η αγωγή με Pradaxa σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/λεπτό) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 mL/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min) η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι επίσης 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση αμιωδαρόνης ή κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και βεραπαμίλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το Pradaxa και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (ΑΦΤ) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική εμπειρία για αυτήν την υποομάδα των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλλαγή (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Αγωγή με Pradaxa σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από dabigatran etexilate σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά σε Pradaxa

Διακόψτε την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή και ξεκινήστε το dabigatran etexilate 0-2 ώρες πριν το χρόνο που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με Pradaxa σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA)

Προσαρμόστε το χρόνο έναρξης του VKA με βάση το CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL \geq 50mL/min, ξεκινήστε το VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate
- CrCL \geq 30-<50mL/min, ξεκινήστε το VKA 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate

Καθώς το Pradaxa μπορεί να αυξήσει την τιμή INR, το INR θα αντανάκλα καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το Pradaxa έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε Pradaxa

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι < 2.0.

Καρδιομετατροπή (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με dabigatran etexilate κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με Pradaxa 110 mg δύο φορές την ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός (SPAF)

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pradaxa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM .

Παιδιατρικός πληθυσμός (EBΦΘ/ΠΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pradaxa σε παιδιά από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Παράλειψη δόσης (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Μια δόση dabigatran etexilate που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει ληφθεί.

Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλήφθηκαν.

Τρόπος χορήγησης (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο, SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το Pradaxa θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν το καπάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (δείτε παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/λεπτό) (βλέπε παράγραφο 4.2)
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέγκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban κλπ) εκτός ειδικών περιπτώσεων αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση.
- Ταυτόχρονη αγωγή με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδρόνη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική εμπειρία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Το dabigatran etexilate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και σε περιπτώσεις με ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία με dabigatran etexilate. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου

αιμορραγίας.

Για περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδαρουσιζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.9).

Παράγοντες όπως η μειωμένη νεφρική λειτουργία (30-50 mL/min CrCL), η ηλικία ≥ 75 ετών, χαμηλό σωματικό βάρος < 50 kg, ή η συγχορηγούμενη αγωγή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gp (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη) συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα πλάσματος dabigatran (δείτε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση ticagrelor αυξάνει την έκθεση στο dabigatran και μπορεί να εμφανίσει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά για το dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών). Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, κλοπιδογρέλης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Σε αυτούς τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μια δοσολογία των 220mg dabigatran λαμβανόμενη ως καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να ληφθεί υπόψη και οι συστάσεις για τη δοσολογία στην παράγραφο 4.2 πρέπει να ακολουθηθούν. Η χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να ληφθεί υπόψη για την πρόληψη γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) (βλ.παράγραφο 4.5).

Στενή κλινική επιτήρηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ.παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 1 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Παρακαλούμε αναφερθείτε επίσης στις αντενδείξεις στην παράγραφο 4.3.

Πίνακας 1: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<p><u>Μείζονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL) • Συγχωρηγούμενη αγωγή με αναστολέα P-gr (ορισμένοι αναστολείς της P-gr αντενδείκνυνται, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) <p><u>Ελάσσονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • ΜΣΑΦ • Κλοπιδογρέλη • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ διαδικασίες με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> • Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs, βλ. παράγραφο 4.5), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Pradaxa θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Το Pradaxa δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Ωστόσο, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε Pradaxa και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι κανονικοποιημένες και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 2 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.1)

Πίνακας 2: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη	
	pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/mL]	>67	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1.3	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το Pradaxa (βλ.παράγραφο 4.3).

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς < 50 kg (βλέπε παράγραφο 5.2).

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.9).

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή με το Pradaxa (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να εξετασθεί εάν ο ασθενής έχει τιμή dTT, ECT ή aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο St. John's Wort (Hypericum Perforatum), καρβαμαζεπίνη, ή φαινοτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγεται (δείτε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του dabigatran etexilate.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με Pradaxa κατά την καρδιομετατροπή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία με Pradaxa 110 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιοδήποτε διαδικασίες. Σε τέτοιες περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες διαδικασίες

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδαρουσιζουμάμπη) στο Pradaxa.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με Pradaxa μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Praxbind (ιδαρουσιζουμάμπη), εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/ επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Pradaxa 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιοδήποτε διαδικασίες.

Ο πίνακας 3 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε mL/λεπτό)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Διακοπή του dabigatran πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζον επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥ 80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥ 30 - < 50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (> 48 ώρες)

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζονται πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του dabigatran etexilate. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να ξαναρχίσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατόν εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το dabigatran σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Pradaxa σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου. Ως εκ τούτου η αγωγή δε συνιστάται.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (SPAF)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) η συνολική συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0,82, 0,81 και 0,64% / έτος για dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα, dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για το dabigatran 29% και 27% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασθενείς ≥ 65 ετών με διαβήτη ή με στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 40\%$ και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, ένας υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) στους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και, 0,8% έναντι 0,1% στη μεγάλης διάρκειας μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την μελέτη ($p=0,022$).

Στη μελέτη RE-SONATE, που συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με Ενεργό Καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Pradaxa: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.3) και φαρμακευτικά προϊόντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτρανή και σουλφινπυραζόνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Από τα περιορισμένα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη φάσης III RE-LY σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2.5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό (βλ. παράγραφο 4.3).

Κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλοπιδογρέλη: Σε μια μελέτη φάσης I σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300mg ή 600mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4) (βλ. επίσης υποπαράγραφο για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ παρακάτω).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης του dabigatran etexilate και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον κίνδυνο αιμορραγιών μελετήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε μια μελέτη φάσης II στην οποία εφαρμόστηκε μια τυχαιοποιημένη συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Με βάση τη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

ΜΣΑΦ: Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια περιεγχειρητική αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη. Επομένως, εξαιτίας του κινδύνου αιμορραγίας, ιδίως με τα ΜΣΑΦ με χρόνο ημιζωής αποβολής > 12 ώρες, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH): Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ότι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το dabigatran etexilate και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Το dabigatran etexilate και το dabigatran δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με το dabigatran.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων P-gr (όπως η αμιωδαρόνη, η βεραπαμίλη, η κινιδίνη, η κετοκοναζόλη, η δρονεδαρόνη, η κλαριθρομυκίνη και το ticagrelor) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μια δοκιμασία πήξης βοηθάει στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας αυξημένης έκθεσης σε dabigatran (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Οι παρακάτω ισχυροί αναστολείς της P-gr αντενδείκνυται: Συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, η κυκλοσπορίνη, η ιτρακοναζόλη και η δρονεδαρόνη (δείτε παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με άλλους ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, ποσακοναζόλη, κινιδίνη, βεραπαμίλη και ticagrelor) (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} κατά 138 % και 135 %, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και 153 % και 149 % αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα. Ο χρόνος προς τη μέγιστη τιμή, ο τελικός χρόνος ημιζωής και η μέση διάρκεια παραμονής δεν επηρεάστηκαν από την κετοκοναζόλη (δείτε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη αντενδείκνυται (δείτε παράγραφο 4.3).

Δρονεδαρόνη: Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} αυξήθηκαν κατά 2.4-φορές και 2.3-φορές (+136% και 125%), αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2.1-φορές και 1.9-φορές (+114% και 87%), αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και η νεφρική κάθαρση του dabigatran δεν επηρεάστηκαν από τη δρονεδαρόνη. Όταν μονή και πολλαπλές δόσεις δρονεδαρόνης χορηγήθηκαν 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate, οι αυξήσεις στην $AUC_{0-\infty}$ του dabigatran ήταν 1.3-φορές και 1.6-φορές, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη θεραπεία με δρονεδαρόνη αντενδείκνυται.

Αμιωδαρόνη: Όταν το Pradaxa συγχρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600mg αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 60 % και 50 %, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου

ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75mg Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και αμιωδαρόνη (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με αμιωδαρόνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Κινιδίνη: Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1,000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC_{t,ss} και C_{max,ss} του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 53 % και 56 %, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονται για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75mg Pradaxa μία φορά την ημέρα εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και κινιδίνη (βλέπε παράγραφο 4.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κινιδίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Βεραπαμίλη: Όταν το dabigatran etexilate (150mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μια ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 180% και της AUC κατά περίπου 150%). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 90% και της AUC κατά περίπου 70%) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 60% και της AUC κατά περίπου 50%).

Επομένως, απαιτείται στενή κλινική επιτήρηση (εξετάζοντας για σημάδια αιμορραγίας ή αναιμίας) όταν το dabigatran συγχρηγείται με βεραπαμίλη. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία μετά τη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, που λαμβάνει συγχρόνως dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, η δόση του Pradaxa θα πρέπει να μειώνεται σε 150mg λαμβανόμενα μια φορά την ημέρα ως δύο καψάκια των 75mg. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και συγχρηγήηση dabigatran etexilate και βεραπαμίλης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 75mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Για ασθενείς με MBKM που λαμβάνουν αγωγή για πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής και για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ, που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, η δόση του Pradaxa πρέπει να μειωθεί σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με βεραπαμίλη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλληλεπίδραση σημασίας όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 10% και AUC κατά περίπου 20%). Αυτό αιτιολογείται από την ολοκλήρωση της απορρόφησης του dabigatran εντός 2 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4).

Κλαριθρομυκίνη: Όταν η κλαριθρομυκίνη (500mg δύο φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 19% και του

C_{max} κατά περίπου 15% χωρίς ανησυχία για την κλινική ασφάλεια. Παρόλ' αυτά, σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran, μια κλινικά σχετική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη. Επομένως, θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ticagrelor: Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1.73 φορές και 1.95 φορές (+73 % και 95%), αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1.56 φορές και 1.46 φορές (+56% και 46%) για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές (+49% και 65%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC_{t,ss} και της C_{max,ss}, ss μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές (+27% και 23 %), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνος του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.

Οι κάτωθι ισχυροί αναστολείς της P-gr δεν έχουν μελετηθεί κλινικά αλλά από αποτελέσματα *in vitro* μπορεί να αναμένεται μια παρόμοια με την κετοκοναζόλη επίδραση: Ιτρακοναζόλη και κυκλοσπορίνη, τα οποία αντενδείκνυνται (βλ.παράγραφο 4.3).

Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει *in vitro* παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς. Με βάση αυτά τα στοιχεία ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται.

Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Pradaxa συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.

Επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Ταυτόχρονη χορήγηση ενός επαγωγέα της P-gr (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο St Johns wort (*Hypericum perforatum*), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran και πρέπει να αποφεύγεται (δείτε παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ριφαμπικίνη: Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65.5 και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την P-γλυκοπρωτεΐνη

Αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης, και συνδυασμών της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το Pradaxa.

Υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Διγοξίνη: Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Συγχωρήγηση με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στη RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Γαστρικό pH

Παντοπραζόλη: Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου του dabigatran περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.

Ρανιτιδίνη: Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με Pradaxa δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dabigatran etexilate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με Pradaxa.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν την εμφύτευση στα 70mg/kg (που αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο κατά 5 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γονιμότητα των θήλεων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρρενων. Σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες (που αντιστοιχούν σε ένα υψηλότερο κατά 5-10 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε σε επίμυες και κόνικλους, μια μείωση στο σωματικό βάρος του νεογνού και στη βιωσιμότητα του εμβρύου μαζί με μια αύξηση της ποικιλότητας στα νεογνά. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητική, παρατηρήθηκε μια αύξηση στη νεογνική θνησιμότητα σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες των ζώων (μια δόση αντίστοιχη σε ένα επίπεδο έκθεσης πλάσματος υψηλότερο κατά 4 φορές

από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Pradaxa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 10.795 ασθενείς έλαβαν αγωγή σε 4-6 ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής με τουλάχιστον μια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος. Από αυτούς, οι 6684 έλαβαν 150 mg ή 220 mg Pradaxa την ημέρα.

Στην πιλοτική μελέτη που διερεύνησε την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ένα σύνολο 12.042 ασθενών θεραπεύτηκαν με dabigatran etexilate. Από αυτούς οι 6.059 θεραπεύτηκαν με 150mg δύο φορές την ημέρα με dabigatran etexilate, ενώ οι 5.983 έλαβαν δόσεις των 110mg δύο φορές την ημέρα.

Στις 2 ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές αγωγής για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-COVER και RE-COVER II, ένα σύνολο 2.553 ασθενών περιελήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφαλεία του dabigatran etexilate. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόσεις των 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και για τις δύο αγωγές, dabigatran etexilate και βαρφαρίνη, λαμβάνονται υπόψη από την πρώτη πρόσληψη dabigatran etexilate ή βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπεί (περίοδος αγωγής μόνο από το στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dabigatran. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη, περιλαμβάνονται εκτός από εκείνες κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ένα σύνολο 2.114 ασθενών έλαβαν αγωγή κατά την ενεργά ελεγχόμενη δοκιμή πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY, και κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή πρόληψης ΦΘΕ, RE-SONATE. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόσεις των 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα.

Συνολικά, περίπου το 9% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος (βραχυχρόνια θεραπεία έως 42 ημέρες), 22% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που θεραπεύτηκαν για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία έως 3 έτη), 14% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ, και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίστηκαν σε περίπου 14 % των ασθενών που έλαβαν βραχυχρόνια αγωγή για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, 16,6% σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και σε 14,4% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία συνέβη στο 19,4% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY, και στο 10,5% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE.

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρουσιάζεται στους πίνακες 5, 6, 7, 8 και 9 παρακάτω.

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες ήταν χαμηλές σε συχνότητα, μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία,

απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 4 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες πρωτοπαθούς πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, τη μελέτη για την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και τις μελέτες για την θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και την πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $<1/1,000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος	Πρωτογενής πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Αγωγή θεραπειάς ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Αναιμία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Άγνωστες	Άγνωστες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές			
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές	-	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			
Επίσταξη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Σπάνιες	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αίμαρθρο	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες	-	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές	-	-
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές	-	-
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές	-	-
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές	-	-
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί			
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες	-	-
Μετεγχειρητική παροχέτευση	Σπάνιες	-	-

Πρωτογενής Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ορθοπεδικό Χειρουργείο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Αιμορραγία

Ο πίνακας 5 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής για πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής στις δύο πιλοτικές κλινικές δοκιμές, ανάλογα με τη δόση.

Πίνακας 5: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία.

	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1.866 (100.0)	1.825 (100.0)	1.848 (100.0)
Μείζονες αιμορραγίες	24 (1.3)	33 (1.8)	27 (1.5)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13.8)	251 (13.8)	247 (13.4)

Ο ορισμός των ανεπιθύμητης ενέργειας μείζονες αιμορραγίες στις μελέτες RE-NOVATE και RE-MODEL ήταν ως εξής:

- Θανατηφόρος αιμορραγία
- Κλινικά εμφανής αιμορραγία περισσότερο από την αναμενόμενη και σχετιζόμενη με $\geq 20\text{g/L}$ (αντιστοιχεί σε 1.24 mmol/L) πτώση της αιμοσφαιρίνης περισσότερο από ότι αναμένονταν.
- Κλινικά εμφανής αιμορραγία περισσότερο από την αναμενόμενη και που οδηγεί σε μετάγγιση ≥ 2 μονάδων συμπυκνωμένων κυττάρων ή ολικού αίματος περισσότερο από ότι αναμένονταν
- Συμπτωματική οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοκρανιακή, ενδοφθαλμική ή ενδορραχιαία αιμορραγία
- Αιμορραγία που απαιτεί διακοπή της αγωγής
- Αιμορραγία που οδηγεί σε επανεγχείρηση

Αντικειμενική εξέταση απαιτήθηκε για μια οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία (υπέρηχος ή σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (CT)) και για μια ενδοκρανιακή και ενδορραχιαία αιμορραγία (σάρωση υπολογιστικής τομογραφίας (CT) ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού).

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου.

Αιμορραγία

Ο πίνακας 6 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 6: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Μείζων αιμορραγία	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Γαστρεντερική αιμορραγία	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Θανατηφόρος αιμορραγία	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Ελάσσων αιμορραγία	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Η μείζων αιμορραγία ορίστηκε ώστε να πληρεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: Αιμορραγία σχετιζόμενη με μια μείωση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 20g/l ή που οδηγεί σε μια μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος ή συμπτωμένων κυττάρων. Συμπτωματική αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο: ενδοφθalmική, ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερισματοποίησης, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ενδοαρθρική αιμορραγία ή περικαρδιακή αιμορραγία.

Οι μείζονες αιμορραγίες ταξινομήθηκαν ως απειλητικές για τη ζωή εάν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

Θανατηφόρος αιμορραγία: συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία, μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 50g/L, μετάγγιση τουλάχιστον 4 μονάδων αίματος ή συμπτωμένων κυττάρων, αιμορραγία σχετιζόμενη με υπόταση που απαιτεί τη χρήση ενδοφλέβιων ινοτρόπων φαρμακευτικών προϊόντων, αιμορραγία που κατέστησε αναγκαία χειρουργική επέμβαση.

Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα ή 150mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0.05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες του dabigatran etexilate είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0.81 [$p = 0.0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1.48 [$p = 0.0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Το κλινικό όφελος του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχορηγούμενη αγωγή όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με dabigatran etexilate.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Ο πίνακας 7 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας

ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 7: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφάλεια	2.456	2.462	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετική αιμορραγία	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Τα αιμορραγικά επεισόδια και για τις δύο θεραπείες υπολογίζονται από την πρώτη πρόσληψη του dabigatran etexilate ή της βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπή (περίοδος αγωγής μόνο από του στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη περιλαμβάνονται, εκτός από εκείνα κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση. Ένα αιμορραγικό επεισόδιο κατηγοριοποιήθηκε ως MBE εάν πληρούσε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Θανατηφόρος αιμορραγία
- Συμπτωματική αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδο-αρθρική ή περικαρδιακή, ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερισματοποίησης. Προκειμένου η αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο να χαρακτηριστεί ως MBE έπρεπε να σχετίζεται με μια συμπτωματική κλινική εικόνα
- Αιμορραγία που προκαλεί πτώση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης 20 g/L (1,24 mmol/L) ή περισσότερο, ή οδηγεί σε μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων ολικού αίματος ή ερυθροκυττάρων

Ο πίνακας 8 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 8: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1,430	1,426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1.39 (0,87, 2,20)

*Ο λόγος κινδύνου (Hazard Ratio, HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει συμβάν σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση όπως περιγράφονται στη RE-COVER και στη RE-COVER II μελέτη.

Ο πίνακας 9 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Το ποσοστό του συνδυασμού ΜΒΕs/CRΒΕs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν dabigatran etexilate.

Πίνακας 9: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	684	659	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	(0,3 %)	0	Μη μετρήσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*Ο λόγος κινδύνου (HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει επεισόδιο σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) ακολούθησε τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση όπως περιγράφονται στη RE-COVER και στη RE-COVER II μελέτη.

Εμφραγμα του μυοκαρδίου

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Στη μελέτη RE-LY, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη η ετήσια συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου για το dabigatran etexilate αυξήθηκε από 0.64% (βαρφαρίνη) σε 0.82% (dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα)/0.81% (dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα) (βλ.παράγραφο 5.1).

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ).

Στις 3 ενεργά ελεγχόμενες μελέτες, υψηλότερο ποσοστό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate από ό, τι σε αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας RE-COVER και RE-COVER II μελέτες, και 0,8 % έναντι 0,1% στη μακροπρόθεσμη RE-MEDY μελέτη. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή τη μελέτη (p = 0,022).

Στη μελέτη RE-SONATE, η οποία συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, το ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate

και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ ΠΕ)

Στην κλινική μελέτη 1160.88 συνολικά, 9 έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με διάγνωση πρωτοπαθούς ΦΘΕ έλαβαν μία αρχική δόση από του στόματος dabigatran etexilate 1,71 (\pm 10%) mg /kg σωματικού βάρους. Με βάση τις συγκεντρώσεις του dabigatran όπως προσδιορίζονται από την δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης και την κλινική αξιολόγηση, η δόση ρυθμίστηκε στη δόση-στόχο dabigatran etexilate 2,14 (\pm 10%) mg/ kg σωματικού βάρους. Κατά τη θεραπεία 2 (22,1%) ασθενείς παρουσίασαν ήπιες σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση/ κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία) και 1 (11,1%) ασθενής παρουσίασε μία σοβαρή μη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια (υποτροπιάζουσα ΦΘΕ του ποδιού), κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία > 3 ημέρες μετά την διακοπή του dabigatran etexilate.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις του dabigatran etexilate πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπογίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί κίνδυνος αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα dabigatran (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που επιρροσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με Pradaxa. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Pradaxa, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδारουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του Pradaxa (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπκνώματα των παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένα ή μη) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ληφθούν υπόψη. Υπάρχει περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση που στηρίζει το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran αλλά δεδομένα για τη χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον καθώς και για τον πιθανό κίνδυνο αντιδραστικής θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να γίνουν αναξιόπιστες έπειτα από χορήγηση των προτεινόμενων συμπκνωμάτων των παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μακράς δράσης. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Με βάση την κατά τόπους διαθεσιμότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού στην πήξη σε περιπτώσεις μείζονων αιμορραγιών.

Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης: υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (δείτε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικό, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE07.

Μηχανισμός δράσης

Το dabigatran etexilate είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

Εφόσον η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) καθιστά δυνατή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες κατά τη διεργασία της πήξης, η αναστολή της εμποδίζει τη δημιουργία θρόμβου. Το dabigatran αναστέλει επίσης την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα *in-vivo* και *ex-vivo* έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και του dabigatran etexilate μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης που επιτυγχάνεται με το dabigatran. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι ικατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Αν και, υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 2) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρωτογενής Πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής σε Ορθοπεδικό Χειρουργείο (pVTEp σε ορθοπεδικό χειρουργείο)

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg dabigatran etexilate, ήταν 70.8 ng/mL, με εύρος 35.2 - 162 ng/mL (25° - 75° ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg dabigatran), ήταν κατά μέσο όρο 22.0 ng/mL, με εύρος 13.0 - 35.7 ng/mL (25° - 75° ποσοστιαίο εύρος) (δείτε παράγραφο 4.4).

Σε μια ειδική μελέτη αποκλειστικά σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 mL/min) που έλαβαν θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg εφάπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτατης συγκέντρωσης (trough) του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, ήταν κατά μέσο όρο 47,5 ng/mL, με εύρος από 29,6 - 72,2 ng/mL (25°-75° ποσοστιαίο εύρος).

Σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως,

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα ήταν 67ng/mL, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.9)
- η 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1.3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

Το ECT δε μετρήθηκε σε ασθενείς υπό αγωγή για την πρόληψη των ΦΘΕ μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος με 220mg dabigatran etexilate μία φορά ημερησίως.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/mL, με εύρος 117-275 ng/mL (25° - 75° ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91.0 ng/mL, με εύρος 61.0-143 ng/mL (25° - 75° ποσοστιαίο εύρος).

Για ασθενείς με MBKM υπό αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150mg dabigatran etexilate δύο φορές ημερησίως.

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η ποσοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 103 δευτερόλεπτα,
- μία τιμή aPTT μεγαλύτερη από 2-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση του χρόνου aPTT κατά περίπου 80 δευτερόλεπτα), σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει την 90^η ποσοστιαία τιμή των παρατηρήσεων.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6 - 94,5 ng/mL (25° - 75° ποσοστιαίο εύρος). Για την

θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα,

- η 90^η εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90^η εκατοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές σε σύγκριση με το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανοφώνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης άρθρωσης

Σε 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες, παραλλήλων ομάδων, διπλές-τυφλές, δοκιμές επιβεβαίωσης δόσης, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία ομάδα για χειρουργική αντικατάσταση γόνατος και μια για χειρουργική αντικατάσταση ισχίου) έλαβαν Pradaxa 75 mg ή 110 mg εντός 1 – 4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενες από 150 ή 220 mg μία φορά ημερησίως κατόπιν, ενώ η αιμόσταση είχε διασφαλισθεί, ή ενοξαπαρίνη 40 mg κατά την ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και κατόπιν ημερησίως.

Στη δοκιμή RE-MODEL (αντικατάσταση γόνατος) η θεραπεία διήρκησε για 6 – 10 ημέρες και στη δοκιμή RE-NOVATE (αντικατάσταση ισχίου) για 28 – 35 ημέρες. Συνολικά έλαβαν θεραπεία 2.076 ασθενείς (γόνατο) και 3.494 (ισχίο), αντίστοιχα.

Η συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής, της εγγύς και άπω Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτέλεσαν το κύριο τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Η συνολική μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εγγύς Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα συσχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή αποτέλεσε ένα δευτερεύον τελικό σημείο και θεωρείται ότι έχει καλύτερη κλινική σχέση.

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση του Pradaxa 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της Μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 10). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 10).

Οι κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε πληθυσμό ασθενών με μέση ηλικία > 65 ετών.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις κλινικές μελέτες φάσης 3 μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον πληθυσμό ασθενών που μελετήθηκε στη RE-MODEL και στη RE-NOVATE (5.539 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή), 51 % υπέφερε από συννοδό υπέρταση, 9 % από συννοδό διαβήτη, 9 % από συννοδό στεφανιαία νόσο και 20 % είχε ιστορικό φλεβικής ανεπάρκειας. Καμία από αυτές τις νόσους δεν είχε αντίκτυπο στις επιδράσεις του dabigatran στην πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής ή στις συχνότητες των αιμορραγιών.

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 10.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 11.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 12 κατωτέρω.

Πίνακας 10: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Δοκιμή	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	909	888	917
Συχνότητες εμφάνισης (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.78	1.09	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	506	527	511
Συχνότητες εμφάνισης (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0.73	1.08	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0.36, 1.47	0.58, 2.01	

Πίνακας 11: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπαιδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.

Δοκιμή	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6.0)	75 (8.6)	60 (6.7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0.9	1.28	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0.63, 1.29)	(0.93, 1.78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36.4)	213 (40.5)	193 (37.7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0.97	1.07	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0.82, 1.13)	(0.92, 1.25)	

Πίνακας 12: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή μεμονωμένα στις μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2.0)	15 (1.3)	18 (1.6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1.5)	9 (1.3)	9 (1.3)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με ένα ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του dabigatran etexilate προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (τυχαίοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας) μια πολυκεντρική, πολύ-εθνική, τυχαίοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη δύο τυφλών δόσεων του dabigatran etexilate (110mg και 150mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής ετικέτας βαρφαρίνη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να αξιολογήσει εάν το dabigatran etexilate ήταν μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του σύνθετου τελικού σημείου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής. Επίσης αναλύθηκε η στατιστική υπεροχή.

Στη μελέτη RE-LY, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71.5 ετών και με μέση βαθμολογία CHADS₂ 2.1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64% άρρενες, 70%

Καυκάσιοι και 16% Ασιάτες. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64.4% (διάμεση τιμή TTR 67%).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι το dabigatran etexilate, σε μια δόση των 110mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με το dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα και 150mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1.29, p=0.0929 και αναλογία κινδύνου 1.27, p=0.1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρηθέντα οφέλη του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 13-15 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 13: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον τελικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p = 0.2721	p = 0.0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 14: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Τιμή p	0.3553	0.0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Τιμή p	0.3099	0.1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Τιμή p	0.3138	0.0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Τιμή p	0.0001	<0.0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 15: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα όλων των αιτιών			
Επίπτωση (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Τιμή p	0.1308	0.0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Επίπτωση (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Τιμή p	0.2081	0.0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 16-18 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

Για το πρωτεούν τελικό σημείο, εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα, κ.λ.π.) με μία διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 16: Αναλογία κινδύνου και 95% CI για το εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική εμβολή στις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ και < 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/λεπτό)		
30 ≤ και < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ και < 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)

Για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με dabigatran σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS₂.

Πίνακας 17: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ και < 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/λεπτό)		
30 ≤ και < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ και < 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)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Μακράς διάρκειας πολυκεντρική μελέτη επέκτασης της αγωγής με dabigatran σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη RE-LY)

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση dabigatran etexilate όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυπλή δόση dabigatran etexilate τυχαία καταναμημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν dabigatran

etexilate στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dabigatran etexilate και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110mg δύο φορές την ημέρα και των 150mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας. Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στην RE-LY.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Εθνική προέλευση (SPAF)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διερευνήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, αντίγραφες μελέτες, τη RE-COVER και τη RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν το dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0-3,0) σε ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί αν το dabigatran etexilate δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του κύριου τελικού σημείου που ήταν ο συνδυασμός των επαναλαμβανόμενων συμπτωματικών ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ και των σχετικών θανάτων εντός των 6 μηνών της περιόδου θεραπείας.

Στις συγκεντρωτικές RE-COVER και RE-COVER II μελέτες, συνολικά 5.153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5.107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση του dabigatran ήταν 174,0 ημέρες, χωρίς παρακολούθηση της πηκτικότητας. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, η διάμεση τιμή του χρόνου στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0 έως 3,0) ήταν 60,6%.

Οι δοκιμές, έδειξαν ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη από την θεραπεία με βαρφαρίνη (διάστημα μη κατωτερότητας για τη RE-COVER και RE-COVER II: 3,6 για τη διαφορά κινδύνου και 2,75 για την αναλογία κινδύνου).

Πίνακας 18: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Εθνική προέλευση (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του dabigatran etexilate χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα για τρεις συνεχόμενες ημέρες (συνολικά 6 δόσεις) στο τέλος της προκαθορισμένης αντιπηκτικής θεραπείας αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη για την ασφάλεια και την ανεκτικότητα σε 9 εφήβους σε σταθερή κατάσταση (12 έως <18 ετών). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση από το στόμα 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran etexilate (80 % της δόσης των ενηλίκων 150 mg/70 kg προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενούς). Με βάση τις συγκεντρώσεις του dabigatran και την κλινική αξιολόγηση, η δόση τροποποιήθηκε στη συνέχεια σε μία δόση-στόχο των 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran etexilate (100 % της δόσης των ενηλίκων προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενούς). Σε αυτόν το μικρό αριθμό εφήβων, το dabigatran etexilate σε κάψουλες ήταν προφανώς ανεκτό με τρεις μόνο ήπιες και παροδικές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από δύο ασθενείς. Σύμφωνα με την σχετικά χαμηλή έκθεση, η πήξη σε 72 ώρες (με την υπόθεση ότι τα κατώτερα επίπεδα του dabigatran ήταν της σταθεροποιημένης κατάστασης ή κοντά σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης) ήταν μόνο ελαφρώς παρατεταμένη με aPTT στο μέγιστο 1,60 φορές, ECT 1,86 φορές, και Hemoclot[®] TT (Anti - FIIa) 1,36 φορές, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του Dabigatran που παρατηρήθηκαν σε 72 ώρες ήταν σχετικά χαμηλές, μεταξύ 32,9 ng/mL και 97,2 ng/mL σε τελικές δόσεις μεταξύ 100 mg και 150 mg (γεωμετρικός μέσος κανονικοποιημένης δόσης τελικής συγκέντρωσης του dabigatran στο πλάσμα 0,493 ng/mL/mg πλάσματος).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη).

Δύο τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλές - τυφλές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αντιπηκτική θεραπεία. Στην ελεγχόμενη με βαρφαρίνη μελέτη, RE - MEDY, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 3 έως 12 μήνες, με την ανάγκη για περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή και στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, RE - SONATE, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 6 έως 18 μήνες με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Το αντικείμενο της μελέτης RE - MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με της βαρφαρίνης (στόχος INR 2,0-3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ ή ΠΕ. Συνολικά 2.866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2.856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate κυμαινόταν από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 64,9 %.

Η RE - MEDY έδειξε ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης (διάστημα μη κατωτερότητας: 2,85 για τη διαφορά κινδύνου και 2,8 για την αναλογία κινδύνου).

Πίνακας 19: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1430	1426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Το αντικείμενο της μελέτης RE - SONATE ήταν να εκτιμήσει την υπεροχή του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 με 12 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE - SONATE έδειξε ότι το dabigatran etexilate ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη των συμβάντων υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ/ ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6 % σε 0,4% (σχετική μείωση κινδύνου 92% με βάση την αναλογία κινδύνου). Όλες οι δευτερογενείς και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη περιελάμβανε παρακολούθηση παρατήρησης για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι η αρχική θεραπευτική επίδραση του dabigatran etexilate διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση αναπήδησης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα ΦΘΕ συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran etexilate ήταν 6,9 % έναντι 10,7 % μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88), p=0,0082)

Πίνακας 20: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	681	662
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	0,08 (0,02, 0,25)	
Τιμή p για υπεροχή	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Συμπτωματικοί με ΠΕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	0 (0)	0 (0)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Εθνική προέλευση (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κλινικές μελέτες για την πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες:

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε το dabigatran etexilate και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης με μηχανική βαλβίδα καρδιάς (δηλαδή κατά την παραμονή στο νοσοκομείο) και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας περισσότερο από τρεις μήνες πριν. Τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων) και τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν με το dabigatran etexilate σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς το dabigatran etexilate (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6.5 %.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0.5 και 2.0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συκέντρωσης πλάσματος – χρόνου χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εξαιτίας παραγόντων όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μια εφάπαξ δόση και 37 % σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν τα καψακία και να λαμβάνουν μόνο τα σφαιρίδια (π.χ. πασπαλισμένο πάνω από το φαγητό ή μέσα σε ποτά) (δείτε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35 %) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 L υπερέχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Η C_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου ήταν ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις παρατηρήθηκε τελικός χρόνος ημίσειας ζωής περίπου 12-14 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται εάν η νεφρική λειτουργία διαταράσσεται όπως φαίνεται στον πίνακα 21.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85 %). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίστηκε στο 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88 – 94 % της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10 % του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 mL/λεπτό που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτης φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του Pradaxa είναι περίπου 2.7 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 – 50 mL/λεπτό) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10 – 30 mL/λεπτό), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Πίνακας 21: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL, [mL/λεπτό]	Μέσος g (gCV%; εύρος) χρόνου ημιζωής [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)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 mL/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα.

Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της

τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700mL/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200mL/min ή 350-390mL/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, αντίστοιχα. Η ποσότητα του φαρμάκου που υποβλήθηκε σε κάθαρση μέσω διύλισης είναι ανάλογη με το ρυθμό ροής αίματος έως ένα ρυθμό ροής αίματος 300mL/min. Η αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Η διάμεσος τιμή CrCL στη RE-LY ήταν 68,4 mL/λεπτό. Σχεδόν μισοί (45.8%) των ασθενών της RE-Y είχαν CrCL > 50- <80mL/λεπτό. Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30-50 mL/λεπτό) είχαν κατά μέσο 2.29 φορές και 1.81 φορές υψηλότερες προ- και μετα- δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL \geq 80mL/λεπτό).

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 mL/λεπτό. Το 21,7% των ασθενών είχε ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL > 50 - < 80 mL/λεπτό) και το 4,5% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/λεπτό). Οι ασθενείς με ελαφρά και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες προ-δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, σε σύγκριση με ασθενείς με CrCL > 80mL/λεπτό, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές CrCL βρέθηκαν στη RE-COVER II.

Η διάμεση τιμή CrCL στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE ήταν 99,0 mL/λεπτό και 99,7 mL/λεπτό, αντίστοιχα. Το 22,9% και το 22,5% των ασθενών είχαν CrCL > 50 - < 80 mL/λεπτό, και το 4,1% και το 4,8% είχαν CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/λεπτό στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένους ασθενείς έδειξαν αύξηση από 40 έως 60 % στην AUC και περισσότερο από 25 % στη C_{max} σε σύγκριση με νεαρά άτομα.

Η επίδραση με βάση την ηλικία στην έκθεση σε dabigatran επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με περίπου 31% μεγαλύτερες κατώτερες συγκεντρώσεις για άτομα \geq 75 ετών και περίπου 22% μικρότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα < 65 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran σε 12 άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh B) σε σύγκριση με 12 μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100kg σε σύγκριση με 50-100kg. Η πλειοψηφία (80.8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των \geq 50kg και <100kg χωρίς να ανιχνευθεί ξεκάθαρη διαφορά. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς \leq 50kg.

Φύλο

Η έκθεση στη δραστική ουσία σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής ήταν περίπου 40 % με 50 % υψηλότερη σε γυναίκες ασθενείς και δε συνιστάται καμία ρύθμιση της δόσης. Στην κολπική μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Το προφάρμακο dabigatran etexilate αλλά όχι το dabigatran, είναι υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gr. Ως εκ τούτου, ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του μεταφορέα P-gr (αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη, ticagrelor και κετοκοναζόλη) και με επαγωγείς (ριφαμπικίνη) είχαν διερευνηθεί (δείτε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

In vitro μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν δείξει καμία αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από *in vivo* μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση ανάμεσα σε αυτήν την αγωγή και στις παρακάτω δραστικές ουσίες: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση μεταφορέα P-gr) και δικλοφαινάκη (CYP2C9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν λόγω της μεγιστοποιημένης φαρμακοδυναμικής επίδρασης του dabigatran.

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και τη βιωσιμότητα παράλληλα με αύξηση των εμβρυικών αποκλίσεων σε επίμυες και κόνικλους. Στην προ- και μετά- γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυική θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

Σε δια βίου τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και μύες, δεν υπήρχαν στοιχεία για πιθανότητα τερατογένεσης του dabigatran έως τις μέγιστες δόσεις των 200mg/kg.

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα του dabigatran etexilate mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

- Τρυγικό οξύ
- Αραβικό κόμμα
- Υπρομελλόζη
- Διμεθικόνη 350
- Τάλκης
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

- Καρραγενάνη
- Χλωριούχο κάλιο
- Διοξείδιο τιτανίου
- Ινδικοκαρμίνιο (E132)
- Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

- Κόμμεα λάκκας
- Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
- Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη: 3 χρόνια

Εφόσον η φιάλη ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60x1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια) και μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, κουτιά που περιέχουν 6 ταινίες κυψέλης (60 x 1) σε διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

- Κάθε ξεχωριστή κυψέλη θα πρέπει να απομακρύνεται από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής.
- Το πίσω φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να αποκολλάται και το καψάκιο μπορεί να απομακρυνθεί.
- Τα σκληρά καψάκια δεν θα πρέπει να πιέζονται μέσα από το φύλλο της κυψέλης
- Το φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να ανοίγεται μόνο όταν χρειασθεί να ληφθεί ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa.

Όταν βγάζετε ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa από τη φιάλη, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κάτωθι οδηγίες:

- Το καπάκι ανοίγει με πίεση και στροφή
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, το πόμα θα πρέπει να επιστραφεί αμέσως στη φιάλη και η φιάλη να κλειστεί ερμητικά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιανουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Καψάκια με ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές κέλυφος και λευκό, αδιαφανές σώμα μεγέθους 0, που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R150”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή (ΜΒΚΜ), με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), ηλικία ≥ 75 ετών, καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ Σταδίου \geq ΙΙ), σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με ΜΒΚΜ, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Η αγωγή πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα, ύστερα από παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 5 ημέρες. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Σύντομη διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ

Για τις παρακάτω ομάδες η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Pradaxa είναι 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως:

- Ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή άνω
- Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη

Για τις παρακάτω ομάδες, η ημερήσια δόση του Pradaxa των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας:

- Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών
- Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία
- Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση του Pradaxa 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά.

Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στο dabigatran, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευούνται αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί έτσι ώστε να μεταπηδούν σε εναλλακτικές αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή για την ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Ηλικιωμένοι (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών πρέπει να ακολουθούν αγωγή με ημερήσια δόση των 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα. Μια δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να ληφθεί υπόψιν εξατομικευμένα, με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού, όταν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι χαμηλός και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλός (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω πρέπει να ακολουθούν αγωγή με ημερήσια δόση των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή στους ηλικιωμένους (>75 ετών), η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμηθεί υπολογίζοντας την CrCL πριν την έναρξη της θεραπείας με Pradaxa, προκειμένου να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/λεπτό). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται τουλάχιστον μια φορά το χρόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Pradaxa ή πιο συχνά όπως χρειάζεται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση και με συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμάκων, κλπ) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο

των 110mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η δόση των 220mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ.παράγραφο 4.4).

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Σε όλους τους ασθενείς:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται υπολογίζοντας την κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) πριν την έναρξη της αγωγής με Pradaxa για να αποκλειστούν ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλαδή CrCL < 30 mL/min) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Το Pradaxa αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει επίσης να εκτιμάται όταν υπάρχει υποψία μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αγωγής (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση, και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Επιπρόσθετες απαιτήσεις σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς άνω των 75 ετών:

- Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa τουλάχιστον μία φορά το χρόνο ή πιο συχνά όπως απαιτείται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (π.χ. υποογκαιμία, αφυδάτωση και σε περίπτωση συγχορήγησης συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων)

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε mL/min) κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Pradaxa ήταν η μέθοδος Cockcroft-Gault (βλ. παράγραφο 4.2 Pradaxa 75 mg).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ

Η αγωγή με Pradaxa σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCL) < 30 mL/λεπτό) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 mL/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min) η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι επίσης 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του Pradaxa σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο δύο φορές ημερησίως (βλ.παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη χρήση του Pradaxa με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη (SPAF, ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Δεν απαιτείται η ρύθμιση της δόσης για ταυτόχρονη χρήση της αμιωδαρόνης ή της κινιδίνης (βλ.παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Η δοσολογία θα πρέπει να μειωθεί σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και βεραπαμίλη (βλ.παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το Pradaxa και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 50kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 της Ανώτερης Φυσιολογικής Τιμής (ΑΦΤ) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική εμπειρία για αυτήν την υποομάδα των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του Pradaxa δε συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλλαγή (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Αγωγή με Pradaxa σε παρεντερικό αντιπηκτικό

Συνιστάται να αναμένετε 12 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε από dabigatran etexilate σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παρεντερικά αντιπηκτικά σε Pradaxa

Διακόψτε την παρεντερική αντιπηκτική αγωγή και ξεκινήστε το dabigatran etexilate 0-2 ώρες πριν το χρόνο που θα έπρεπε να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με Pradaxa σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA)

Προσαρμόστε το χρόνο έναρξης του VKA με βάση το CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL \geq 50mL/min, ξεκινήστε το VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate
- CrCL \geq 30-<50mL/min, ξεκινήστε το VKA 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate

Καθώς το Pradaxa μπορεί να αυξήσει την τιμή INR, το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το Pradaxa έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε Pradaxa

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι < 2.0.

Καρδιομετατροπή (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με dabigatran etexilate κατά την καρδιομετατροπή.

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

Κατάλυση με καθετήρα μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς σε θεραπεία με Pradaxa 150 mg δύο φορές την ημέρα. Η θεραπεία με Pradaxa δεν χρειάζεται να διακοπεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός (SPAF)

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Pradaxa στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM.

Παιδιατρικός πληθυσμός (EBΦΘ/ΠΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pradaxa σε παιδιά από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 και 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Παράλειψη δόσης (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Μια δόση dabigatran etexilate που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Για χρόνο μικρότερο των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, η χαμένη δόση δε θα πρέπει να ληφθεί.

Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλήφθηκαν.

Τρόπος χορήγησης (SPAF, EBΦΘ/ΠΕ)

Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το Pradaxa θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν το καπάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (δείτε παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 mL/λεπτό) (βλ.παράγραφο 4.2)
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέγκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κλπ), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κλπ), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, γίναγοxaban, αρίxaban κλπ) εκτός ειδικών περιπτώσεων αλλαγής της αντιπηκτικής αγωγής (βλ.παράγραφο 4.2) ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ.παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση.
- Ταυτόχρονη αγωγή με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη και δρονεδάρνη (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα > 2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από

τις κύριες δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική εμπειρία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου η χρήση του Pradaxa δε συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Κίνδυνος αιμορραγίας

Το dabigatran etexilate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε καταστάσεις με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και σε περιπτώσεις με ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν την αιμόσταση μέσω αναστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο κατά τη θεραπεία με dabigatran etexilate. Μια ανεξήγητη πτώση στην αιμοσφαιρίνη και/ή στον αιματοκρίτη ή στην αρτηριακή πίεση θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση του σημείου αιμορραγίας.

Για περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδارουσιζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.9).

Παράγοντες όπως η μειωμένη νεφρική λειτουργία (30-50 mL/min CrCL), η ηλικία ≥ 75 ετών, χαμηλό σωματικό βάρος < 50 kg, ή η συγχωρηγούμενη αγωγή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gp (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη) συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα πλάσματος dabigatran (δείτε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση ticagrelor αυξάνει την έκθεση στο dabigatran και μπορεί να εμφανίσει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.5).

Σε μια μελέτη πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά για το dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών). Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, κλοπιδογρέλης ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Σε αυτούς τους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μια δοσολογία των 220mg dabigatran λαμβανόμενα ως καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα πρέπει να ληφθεί υπόψη και οι συστάσεις για τη δοσολογία στην παράγραφο 4.2 να ακολουθηθούν. Η χορήγηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να ληφθεί υπόψη για την πρόληψη γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs) (βλ.παράγραφο 4.5).

Στενή κλινική επιτήρηση (διερεύνηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ.παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 1 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Παρακαλούμε αναφερθείτε επίσης στις αντενδείξεις στην παράγραφο 4.3.

Πίνακας 1: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<p><u>Μείζονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (30-50 mL/λεπτό CrCL) • Συγχωρηγούμενη αγωγή με αναστολέα P-gr (ορισμένοι αναστολείς της P-gr αντενδείκνυνται, βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) <p><u>Ελάσσονες:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό σωματικό βάρος (< 50 kg)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ • ΜΣΑΦ • Κλοπιδογρέλη • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ διαδικασίες με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> • Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, σοβαρή κάκωση • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η παρουσία βλαβών, καταστάσεων, διαδικασιών και/ ή φαρμακολογικής θεραπείας (όπως ΜΣΑΦ, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs και SNRIs, βλ.παράγραφο 4.5), που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας απαιτεί προσεκτική εκτίμηση του οφέλους έναντι του κινδύνου. Το Pradaxa θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Το Pradaxa δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση. Ωστόσο, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να αποφευχθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου. Η δοκιμασία INR είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε Pradaxa και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται. Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι κανονικοποιημένες και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο πίνακας 2 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 2: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη
	SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ
dTT [ng/mL]	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το Pradaxa (βλ.παράγραφο 4.3).

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς < 50 kg (βλέπε παράγραφο 5.2).

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.9).

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ή θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή με το Pradaxa (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Η χρήση ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να εξετασθεί εάν ο ασθενής έχει τιμή dTT, ECT ή aPTT που δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) σύμφωνα με το τοπικό εύρος αναφοράς.

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp (όπως ριφαμπικίνη όπως, βαλσαμόχορτο St. John's Wort (Hypericum Perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγεται (δείτε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Εγχείρηση και επεμβάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran etexilate και υπόκεινται σε εγχείρηση ή επεμβατικές μεθόδους βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία. Επομένως, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να χρειάζονται προσωρινή διακοπή του dabigatran etexilate.

Οι ασθενείς μπορούν να παραμείνουν σε θεραπεία με Pradaxa κατά την καρδιομετατροπή. Η θεραπεία με Pradaxa (150 mg δύο φορές την ημέρα) δεν χρειάζεται να διακοπεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγωγή διακόπτεται προσωρινά για επεμβάσεις και χρειάζεται η παρακολούθηση της αντιπηκτικής δραστηριότητας. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο χρόνο (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιοδήποτε διαδικασίες. Σε τέτοιες

περιπτώσεις μια δοκιμασία πήξης (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1) μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί το εάν είναι ακόμα διαταραγμένη η αιμόσταση.

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες διαδικασίες

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδαρουσιζουμάμπη) στο Pradaxa.

Η θεραπεία αναστροφής με dabigatran εκθέτει τους ασθενείς στο θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Η θεραπεία με Pradaxa μπορεί να ξαναρχίσει 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Praxbind (ιδαρουσιζουμάμπη), εάν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Μια εγχείρηση/ επέμβαση θα πρέπει να καθυστερείται εάν είναι δυνατόν τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος. Αυτός ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να αξιολογείται σε σχέση με το επείγον της επέμβασης.

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του Pradaxa 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση. Η κάθαρση του dabigatran σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να διαρκέσει περισσότερο. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν προχωρήσουμε σε οποιοδήποτε διαδικασίες.

Ο πίνακας 3 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές διαδικασίες.

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε mL/λεπτό)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Διακοπή του dabigatran πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζον επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥ 80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥ 50 - < 80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥ 30 - < 50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (> 48 ώρες)

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

Διαδικασίες όπως η αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση μπορεί να χρειάζονται πλήρη αιμοστατική λειτουργία.

Ο κίνδυνος των ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων μπορεί να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις τραυματικής ή επαναλαμβανόμενης παρακέντησης και από την παρατεταμένη χρήση των επισκληρίδιων καθετήρων. Μετά την απομάκρυνση ενός καθετήρα, ένα διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών πρέπει να παρέλθει πριν τη χορήγηση της πρώτης δόσης του dabigatran etexilate. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται συχνή παρακολούθηση για νευρολογικά σημεία και συμπτώματα ραχιαίων ή επισκληρίδιων αιματομάτων.

Μετεγχειρητική φάση

Η αγωγή με dabigatran etexilate θα πρέπει να ξαναρχίσει μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη

χειρουργική επέμβαση το συντομότερο δυνατόν εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 mL/min), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ.παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη χειρουργική επέμβαση και με εγγενείς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας για το dabigatran σε αυτούς τους ασθενείς και ως εκ τούτου θα πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (SPAF)

Στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ.παραγράφο 5.1), η συνολική συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0.82, 0.81 και 0.64% / έτος για dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα, dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα και βαρφαρίνη, αντίστοιχα, μια αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για το dabigatran 29% και 27% σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Ανεξάρτητα της θεραπείας, ο υψηλότερος απόλυτος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε στις ακόλουθες υποομάδες, με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο: ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασθενείς ≥ 65 ετών με διαβήτη ή με στεφανιαία νόσο, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 40\%$ και ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Επιπρόσθετα, ένας υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου διαπιστώθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη ή μόνο κλοπιδογρέλη.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Στις τρεις ενεργά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, καταγράφηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM) στους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας μελέτες RE-COVER και RE-COVER II και, 0,8% έναντι 0,1% στη μεγάλης διάρκειας μελέτη RE-MEDY. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή την μελέτη ($p=0,022$).

Στη μελέτη RE-SONATE, που συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με Ενεργό Καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν υπάρχει ή υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία με τις παρακάτω αγωγές οι οποίες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όταν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Pradaxa: αντιπηκτικά όπως Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH), Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH) και παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux, desirudin), θρομβολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα και ανταγωνιστές της βιταμίνης K, rivaroxaban ή άλλα από του στόματος αντιπηκτικά (βλ.παραγράφο 4.3) και φαρμακευτικά προϊόντα συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως, ανταγωνιστές υποδοχέων GPIIb/IIIa, τικλοπιδίνη, prasugrel, ticagrelor, δεξτρανή και σουλφινπυραζόνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Από τα περιορισμένα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη φάσης III RE-LY σε ασθενείς με

κολπική μαρμαρυγή παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2.5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ.παράγραφο 4.3).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό (βλ.παράγραφο 4.3).

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ.παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ.παράγραφο 4.4).

Κλοπιδογρέλη: Σε μια μελέτη φάσης I σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300mg ή 600mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ.παράγραφο 4.4) (βλ. επίσης υποπαράγραφο για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ παρακάτω).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Η επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης του dabigatran etexilate και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον κίνδυνο αιμορραγιών μελετήθηκε σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε μια μελέτη φάσης II στην οποία εφαρμόστηκε μια τυχαιοποιημένη συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Με βάση τη λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης, η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ.παράγραφο 4.4).

ΜΣΑΦ: Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια περιεγχειρητική αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη. Επομένως, εξαιτίας του κινδύνου αιμορραγίας, ιδίως με τα ΜΣΑΦ με χρόνο ημιζωής αποβολής > 12 ώρες, συνιστάται στενή παρακολούθηση για σημεία αιμορραγίας (βλ.παράγραφο 4.4).

Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH): Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ότι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Αλληλεπιδράσεις συνδεδεμένες με το dabigatran etexilate και το μεταβολικό προφίλ του dabigatran

Το dabigatran etexilate και το dabigatran δεν μεταβολίζονται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 και δεν έχουν *in vitro* επιδράσεις στα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, σχετικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένονται με το dabigatran.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων P-gr (όπως η αμιωδαρόνη, η βεραπαμίλη, η κινιδίνη, η κετοκοναζόλη, η δρονεδαρόνη, η κλαριθρομυκίνη και το ticagrelor) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μια δοκιμασία πήξης βοηθάει στην αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας εξαιτίας αυξημένης έκθεσης σε dabigatran (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Οι παρακάτω ισχυροί αναστολείς της P-gr αντενδείκνυνται: Συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, η κυκλοσπορίνη, η ιτρακοναζόλη και η δρονεδαρόνη (δείτε παράγραφο 4.3). Ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, ποσακοναζόλη, κινιδίνη, βεραπαμίλη και ticagrelor) (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κετοκοναζόλη: Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} κατά 138 % και 135 %, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και 153 % και 149 % αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μίας φορά την ημέρα. Ο χρόνος προς τη μέγιστη τιμή, ο τελικός χρόνος ημιζωής και η μέση διάρκεια παραμονής δεν επηρεάστηκαν από την κετοκοναζόλη (δείτε παράγραφο 4.4). Ταυτόχρονη χορήγηση με συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη αντενδείκνυται (δείτε παράγραφο 4.3).

Δρονεδαρόνη: Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran $AUC_{0-\infty}$ και C_{max} αυξήθηκαν κατά 2.4-φορές και 2.3-φορές (+136% και 125%), αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2.1-φορές και 1.9-φορές (+114% και 87%), αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400mg. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και η νεφρική κάθαρση του dabigatran δεν επηρεάστηκαν από τη δρονεδαρόνη. Όταν μονή και πολλαπλές δόσεις δρονεδαρόνης χορηγήθηκαν 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate, οι αυξήσεις στην $AUC_{0-\infty}$ του dabigatran ήταν 1.3-φορές και 1.6-φορές, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη θεραπεία με δρονεδαρόνη αντενδείκνυται.

Αμιωδαρόνη: Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600mg αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 60 % και 50 %, αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με αμιωδαρόνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Κινιδίνη: Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1,000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{τ,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 53 % και 56 %, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κινιδίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Βεραπαμίλη: Όταν το dabigatran etexilate (150mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (δείτε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μια ώρα πριν τη λήψη του dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 180% και της AUC κατά περίπου 150%). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 90% και της AUC κατά περίπου 70%) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 60% και της AUC κατά περίπου 50%).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα dabigatran etexilate και βεραπαμίλη, η δόση του Pradaxa πρέπει να μειωθεί σε 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές ημερησίως (βλ.παράγραφο 4.2). Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με βεραπαμίλη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλληλεπίδραση σημασίας όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση του C_{max} κατά περίπου 10% και AUC κατά περίπου 20%). Αυτό αιτιολογείται από την ολοκλήρωση της απορρόφησης του dabigatran εντός 2 ωρών (βλ.παράγραφο 4.4).

Κλαριθρομυκίνη: Όταν η κλαριθρομυκίνη (500mg δύο φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 19% και του C_{max} κατά περίπου 15% χωρίς ανησυχία για την κλινική ασφάλεια. Παρόλ' αυτά, σε ασθενείς που λαμβάνουν dabigatran, μια κλινικά σχετική αλληλεπίδραση δεν μπορεί να αποκλεισθεί όταν συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη. Επομένως, θα πρέπει να ασκείται στενή παρακολούθηση όταν το dabigatran etexilate συνδυάζεται με κλαριθρομυκίνη και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ticagrelor: Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1.73 φορές και 1.95 φορές (+73 % και 95%), αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1.56 φορές και 1.46 φορές (+56% και 46%) για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές (+49% και 65%), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC_{t,ss} και της C_{max,ss}, ss μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές (+27% και 23 %), αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνος του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη AUC_{t,ss} και τη C_{max,ss} 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.

Οι κάτωθι ισχυροί αναστολείς της P-gr δεν έχουν μελετηθεί κλινικά αλλά από αποτελέσματα *in vitro* μπορεί να αναμένεται μια παρόμοια με την κετοκοναζόλη επίδραση: Ιτρακοναζόλη και κυκλοσπορίνη, τα οποία αντενδείκνυνται (βλ.παράγραφο 4.3).

Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει *in vitro* παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς. Με βάση αυτά τα στοιχεία ταυτόχρονη αγωγή με tacrolimus δε συνιστάται.

Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Pradaxa συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.

Επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης

Ταυτόχρονη χορήγηση ενός επαγωγέα της P-gr (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο St Johns wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran και πρέπει να αποφεύγεται (δείτε παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ριφαμπικίνη: Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65.5 και 67 % αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την P-γλυκοπρωτεΐνη

Αναστολείς πρωτεάσης συμπεριλαμβανομένης της ριτοναβίρης και συνδυασμών της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το Pradaxa.

Υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης

Διγοξίνη: Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Συγχωρήγηση με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)

Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στη RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.

Γαστρικό pH

Παντοπραζόλη: Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου του dabigatran περίπου 30 %. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.

Ρανιτιδίνη: Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με Pradaxa δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του dabigatran etexilate σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα στην επίδραση του dabigatran στα βρέφη κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια αγωγής με Pradaxa.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν την εμφύτευση στα 70mg/kg (που αντιπροσωπεύει ένα υψηλότερο κατά 5 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γονιμότητα των θήλεων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρρενων. Σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες (που αντιστοιχούν σε ένα υψηλότερο κατά 5-10 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς), παρατηρήθηκε σε επίμυες και κόνικλους, μια μείωση στο σωματικό βάρος του νεογνού και στη βιωσιμότητα του εμβρύου μαζί με μια αύξηση της ποικιλότητας στα νεογνά. Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητική, παρατηρήθηκε μια αύξηση στη νεογνική θνησιμότητα σε δόσεις που ήταν τοξικές στις μητέρες των ζώων (μια δόση αντίστοιχη σε ένα επίπεδο έκθεσης πλάσματος υψηλότερο κατά 4 φορές από αυτό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στην πιλοτική μελέτη που διερεύνησε την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ένα σύνολο 12.042 ασθενών θεραπεύτηκαν με dabigatran etexilate. Από αυτούς οι 6.059 θεραπεύτηκαν με 150mg δύο φορές την ημέρα με dabigatran etexilate, ενώ οι 5.983 έλαβαν δόσεις των 110mg δύο φορές την ημέρα.

Στις 2 ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές αγωγής για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-COVER και RE-COVER II, ένα σύνολο 2.553 ασθενών περιελήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφαλεία του dabigatran etexilate. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόσεις των 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και για τις δύο αγωγές, dabigatran etexilate και βαρφαρίνη, λαμβάνονται υπόψη από την πρώτη πρόσληψη dabigatran etexilate ή βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπεί (περίοδος αγωγής μόνο από του στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με dabigatran. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη, περιλαμβάνονται εκτός από εκείνες κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ένα σύνολο 2.114 ασθενών έλαβαν αγωγή κατά την ενεργά ελεγχόμενη δοκιμή πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY, και κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν δόσεις των 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα.

Συνολικά, 22% των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής (μακροχρόνια θεραπεία έως 3 έτη), 14% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ, και 15% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίστηκαν σε περίπου 16,6% σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και σε 14,4% των ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία συνέβη στο 19,4% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης της ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY, και στο 10,5% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE.

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες Οργανικού Συστήματος, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρουσιάζεται στους πίνακες 5, 6, 7 και 8 παρακάτω.

Παρόλο που στις κλινικές μελέτες ήταν χαμηλές σε συχνότητα, μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τη μελέτη για το θρομβοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο και τη συστηματική εμβολή σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, τις μελέτες για την αγωγή της ΕΒΦΘ/ΠΕ και την πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Αγωγή θεραπείας ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψης ΕΒΦΘ/ΠΕ
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Άγνωστες	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπार्टική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Σπάνιες	Μη γνωστές

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Αιμορραγία δέρματος	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αίμαρθρο	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Αιμορραγικός τραυματισμός	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες

Αιμορραγία

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Ο πίνακας 5 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη η πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 5: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη για τον έλεγχο της πρόληψης θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαίοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Μείζων αιμορραγία	347 (2,92%)	409 (3,40%)	426 (3,61%)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	27 (0,23%)	39 (0,32%)	91 (0,77%)
Γαστρεντερική αιμορραγία	134 (1,13%)	192 (1,60%)	128 (1,09%)
Θανατηφόρος αιμορραγία	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Ελάσσων αιμορραγία	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85%)	1.931 (16,37%)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	1.759 (14,78 %)	1.997 (16,60 %)	2.169 (18,39 %)

Η μείζων αιμορραγία ορίστηκε ώστε να πληρεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια: Αιμορραγία σχετιζόμενη με μια μείωση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 20g/l ή που οδηγεί σε μια μετάγγιση τουλάχιστον 2 μονάδων αίματος ή συμπτωμένων κυττάρων. Συμπτωματική αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο: ενδοφθalmική, ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερισματοποίησης, οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, ενδοαρθρική αιμορραγία ή περικαρδιακή αιμορραγία.

Μείζονες αιμορραγίες ταξινομήθηκαν ως απειλητικές για τη ζωή εάν πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

Θανατηφόρος αιμορραγία: συμπτωματική ενδοκρανιακή αιμορραγία, μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 50g/l, μετάγγιση τουλάχιστον 4 μονάδων αίματος ή συμπτωμένων κυττάρων, αιμορραγία σχετιζόμενη με υπόταση που απαιτεί τη χρήση ενδοφλέβιων ινοτρόπων φαρμακευτικών προϊόντων, αιμορραγία που κατέστησε αναγκαία χειρουργική επέμβαση.

Ατομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα ή 150mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0.05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες του dabigatran etexilate είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Ατομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0.81 [$p = 0.0027$]). Ατομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1.48 [$p = 0.0005$]). Αυτή η επίδραση διαφάνηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Το κλινικό όφελος του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχορηγούμενη αγωγή όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-grp. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με dabigatran etexilate.

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Ο πίνακας 6 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 6: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση για την ασφάλεια	2.456	2.462	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36, 0,99)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09, 2,74)
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36, 1,93)
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19, 2,36)
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετική αιμορραγία	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45, 0,71)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59, 0,77)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90, 1,82)

Τα αιμορραγικά επεισόδια και για τις δύο θεραπείες υπολογίζονται από την πρώτη πρόσληψη του dabigatran etexilate ή της βαρφαρίνης αφού η παρεντερική θεραπεία έχει διακοπεί (περίοδος αγωγής μόνο από του στόματος). Αυτό περιλαμβάνει όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά

τη διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate. Όλα τα αιμορραγικά επεισόδια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη περιλαμβάνονται, εκτός από εκείνα κατά τη διάρκεια της περιόδου αλληλοκάλυψης μεταξύ βαρφαρίνης και παρεντερικής θεραπείας.

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση. Ένα αιμορραγικό επεισόδιο κατηγοριοποιήθηκε ως MBE εάν πληρούσε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- Θανατηφόρος αιμορραγία
- Συμπτωματική αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο, όπως ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδο-αρθρική ή περικαρδιακή, ή ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερισματοποίησης. Προκειμένου η αιμορραγία σε μια κρίσιμη περιοχή ή όργανο να χαρακτηριστεί ως MBE έπρεπε να σχετίζεται με μια συμπτωματική κλινική εικόνα
- Αιμορραγία που προκαλεί πτώση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης 20 g/L (1,24 mmol/L) ή περισσότερο, ή οδηγεί σε μετάγγιση 2 ή περισσότερων μονάδων ολικού αίματος ή ερυθροκυττάρων

Ο πίνακας 7 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 7: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1,430	1,426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1 %)	3 (0,2 %))	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

*Ο λόγος κινδύνου (Hazard Ratio, HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει συμβάν σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση όπως περιγράφονται στη RE-COVER και στη RE-COVER II μελέτη.

Ο πίνακας 8 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Το ποσοστό του συνδυασμού ΜΒΕs/CRΒΕs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν dabigatran etexilate.

Πίνακας 8: Συμβάντα αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	684	659	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	(0,3 %)	0	Μη μετρήσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43, 5,07)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20, 2,61)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

*Ο λόγος κινδύνου (HR) δεν μπορεί να εκτιμηθεί, καθώς δεν υπάρχει επεισόδιο σε οποιαδήποτε ομάδα/ θεραπεία

Ο ορισμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων (Major Bleeding Events, MBES) έγινε σύμφωνα με τις συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας για την Θρόμβωση και την Αιμόσταση όπως περιγράφονται στη RE-COVER και στη RE-COVER II μελέτη.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή, με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)

Στη μελέτη RE-LY, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη η ετήσια συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου για το dabigatran etexilate αυξήθηκε από 0.64% (βαρφαρίνη) σε 0.82% (dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα)/0.81% (dabigatran etexilate 150mg δύο φορές την ημέρα) (βλ.παράγραφο 5.1).

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ, και πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ).

Στις 3 ενεργά ελεγχόμενες μελέτες, υψηλότερο ποσοστό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate από ό, τι σε αυτούς που έλαβαν βαρφαρίνη: 0,4% έναντι 0,2% στις βραχείας διάρκειας RE-COVER και RE-COVER II μελέτες, και 0,8 % έναντι 0,1% στη μακροπρόθεσμη RE-MEDY μελέτη. Η αύξηση ήταν στατιστικά σημαντική σε αυτή τη μελέτη (p = 0,022).

Στη μελέτη RE-SONATE, η οποία συνέκρινε το dabigatran etexilate με εικονικό φάρμακο, το ποσοστό εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 0,1% για τους ασθενείς που έλαβαν dabigatran etexilate

και 0,2% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ ΠΕ)

Στην κλινική μελέτη 1160.88 συνολικά, 9 έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με διάγνωση πρωτοπαθούς ΦΘΕ έλαβαν μία αρχική δόση από του στόματος dabigatran etexilate 1,71 (\pm 10%) mg/kg σωματικού βάρους. Με βάση τις συγκεντρώσεις του dabigatran όπως προσδιορίζονται από την δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης και την κλινική αξιολόγηση, η δόση ρυθμίστηκε στη δόση-στόχο dabigatran etexilate 2,14 (\pm 10%) mg/kg σωματικού βάρους. Κατά τη θεραπεία 2 (22,1%) ασθενείς παρουσίασαν ήπιες σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση/ κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία) και 1 (11,1%) ασθενής παρουσίασε μία σοβαρή μη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια (υποτροπιάζουσα ΦΘΕ του ποδιού), κατά την περίοδο μετά τη θεραπεία > 3 ημέρες μετά την διακοπή του dabigatran etexilate.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις του dabigatran etexilate πέραν των συνιστωμένων, εκθέτουν τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπογίας υπερδοσολογίας, δοκιμασίες πήξης μπορούν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί ένας κίνδυνος αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Μια βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία dTT ή επαναλαμβανόμενες μετρήσεις dTT επιτρέπουν την πρόβλεψη του χρόνου μέχρι τον οποίο θα επιτευχθούν συγκεκριμένα επίπεδα dabigatran (βλ. παράγραφο 5.1), επίσης σε περίπτωση που επιρροσθετα μέτρα π.χ. αιμοδιάλυση έχουν ξεκινήσει.

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με Pradaxa. Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Pradaxa, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind, ιδारουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του Pradaxa (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα συμπκνώματα των παραγόντων πήξης (ενεργοποιημένα ή μη) ή ο ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ληφθούν υπόψη. Υπάρχει περιορισμένη πειραματική τεκμηρίωση που στηρίζει το ρόλο αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στην αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran αλλά δεδομένα για τη χρησιμότητά τους στο κλινικό περιβάλλον καθώς και για τον πιθανό κίνδυνο αντιδραστικής θρομβοεμβολής είναι πολύ περιορισμένα. Οι δοκιμασίες πήξης ενδέχεται να γίνουν αναξιόπιστες έπειτα από χορήγηση των προτεινόμενων συμπκνωμάτων των παραγόντων πήξης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την ερμηνεία αυτών των δοκιμασιών. Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη χορήγηση συμπκνωμάτων αιμοπεταλίων σε περιπτώσεις όπου υπάρχει θρομβοπενία ή έχουν χρησιμοποιηθεί αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα μακράς δράσης. Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

Με βάση την κατά τόπους διαθεσιμότητα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συμβουλή ενός ειδικού στην πήξη σε περιπτώσεις μείζονων αιμορραγιών.

Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω

αιμοδιύλισης: υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (δείτε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιθρομβωτικό, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, κωδικός ATC: B01AE07.

Μηχανισμός δράσης

Το dabigatran etexilate είναι ένα μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν επιδεικνύει καμία φαρμακολογική δραστηριότητα. Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate απορροφάται ταχέως και μετατρέπεται σε dabigatran μέσω υδρόλυσης καταλυόμενης από εστεράση στο πλάσμα και το ήπαρ. Το dabigatran είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα.

Εφόσον η θρομβίνη (πρωτεάση σερίνης) καθιστά δυνατή τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες κατά τη διεργασία της πήξης, η αναστολή της εμποδίζει τη δημιουργία θρόμβου. Το dabigatran αναστέλει επίσης την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μελέτες σε ζώα *in-vivo* και *ex-vivo* έχουν επιδείξει αντιθρομβωτική αποτελεσματικότητα και αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και του dabigatran etexilate μετά την από του στόματος χορήγηση σε διάφορα μοντέλα θρόμβωσης σε ζώα.

Υπάρχει μια καθαρή συσχέτιση ανάμεσα στη συγκέντρωση πλάσματος του dabigatran και στο βαθμό της αντιπηκτικής δράσης με βάση τις μελέτες φάσης II. Το dabigatran παρατείνει το χρόνο θρομβίνης (TT), το ECT και το aPTT.

Η βαθμονομημένη ποσοτική δοκιμασία χρόνου αραιωμένης θρομβίνης (dTT) παρέχει μία εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του dabigatran η οποία μπορεί να συγκριθεί με τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Όταν η βαθμονομημένη δοκιμασία dTT έχει ως αποτέλεσμα μια συγκέντρωση του dabigatran στο πλάσμα στο όριο ή κάτω του ορίου ποσοτικοποίησης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εκτέλεσης μιας πρόσθετης δοκιμασίας πήξης όπως TT, ECT ή aPTT.

Το ECT μπορεί να παρέχει μία άμεση μέτρηση της δραστηριότητας των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης.

Η δοκιμασία aPTT είναι ευρέως διαθέσιμη και παρέχει μία προσεγγιστική ένδειξη της αντιπηκτικής έντασης που επιτυγχάνεται με το dabigatran. Ωστόσο, η δοκιμασία aPTT έχει περιορισμένη ευαισθησία και δεν είναι ικατάλληλη για ακριβή ποσοτικοποίηση της αντιπηκτικής δράσης, ειδικά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του dabigatran. Αν και, υψηλές τιμές aPTT θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, μία υψηλή τιμή aPTT υποδεικνύει ότι υπάρχει αντιπηκτική δράση.

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 2) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη

κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/mL, με εύρος 117-275 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91.0 ng/mL, με εύρος 61.0-143 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος).

Για ασθενείς με MBKM υπό αγωγή για την πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής με 150mg dabigatran etexilate δύο φορές ημερησίως,

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 200ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η ποσοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 103 δευτερόλεπτα,
- μία τιμή aPTT μεγαλύτερη από 2-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (παράταση του χρόνου aPTT κατά περίπου 80 δευτερόλεπτα), σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) αντικατοπτρίζει την 90^η ποσοστιαία τιμή των παρατηρήσεων.

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,6 - 94,5 ng/mL (25^ο – 75^ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα,

- η 90^η εκατοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν περίπου 146 ng/mL,
- μία ECT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση), αυξημένη κατά περίπου 2,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου αναφέρεται στην παρατηρημένη 90^η εκατοστιαία τιμή παράτασης του χρόνου ECT κατά 74 δευτερόλεπτα,
- η 90^η εκατοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (10-16 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 62 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,8 φορές σε σύγκριση με το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

Στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή για την πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (SPAF)

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με ένα ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου

Τα κλινικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του dabigatran etexilate προέρχονται από τη μελέτη RE-LY (τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της μακροχρόνιας αντιπηκτικής θεραπείας) μια πολυκεντρική, πολυ-εθνική, τυχαιοποιημένη παράλληλων ομάδων μελέτη δύο τυφλών δόσεων του dabigatran etexilate (110mg και 150mg δύο φορές την ημέρα) σε σύγκριση με ανοικτής ετικέτας βαρφαρίνη σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή. Ο κύριος σκοπός σε αυτή τη μελέτη ήταν να καθορίσει εάν το dabigatran etexilate ήταν μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του σύνθετου τελικού σημείου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής. Επίσης αναλύθηκε η στατιστική υπεροχή.

Στη μελέτη RE-LY, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε σε dabigatran etexilate, με μια μέση ηλικία των 71.5 ετών και με μέση CHADS₂ 2.1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64% άρρενες, 70% Καυκάσιοι και 16% Ασιάτες. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64.4% (διάμεση τιμή TTR 67%).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι το dabigatran etexilate, σε μια δόση των 110mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κοιλιακή μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με το dabigatran etexilate 110mg δύο φορές την ημέρα και 150mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1.29, p=0.0929 και αναλογία κινδύνου 1.27, p=0.1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης INR τα παρατηρηθέντα οφέλη του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 9-11 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 9: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον τελικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	183 (1.54)	135 (1.12)	203 (1.72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0.89 (0.73, 1.09)	0.65 (0.52, 0.81)	
Τιμή p για ανωτερότητα	p = 0.2721	p = 0.0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 10: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1.44)	123 (1.02)	187 (1.59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.91 (0.74, 1.12)	0.64 (0.51, 0.81)	
Τιμή p	0.3553	0.0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0.13)	13 (0.11)	21 (0.18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.71 (0.37, 1.38)	0.61 (0.30, 1.21)	
Τιμή p	0.3099	0.1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1.28)	104 (0.86)	134 (1.14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1.13 (0.89, 1.42)	0.76 (0.59, 0.98)	
Τιμή p	0.3138	0.0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	14 (0.12)	12 (0.10)	45 (0.38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.31 (0.17, 0.56)	0.26 (0.14, 0.49)	
Τιμή p	0.0001	<0.0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 11: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα όλων των αιτιών			
Επίπτωση (%)	446 (3.75)	438 (3.64)	487 (4.13)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.91 (0.80, 1.03)	0.88 (0.77, 1.00)	
Τιμή p	0.1308	0.0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Επίπτωση (%)	289 (2.43)	274 (2.28)	317 (2.69)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0.90 (0.77, 1.06)	0.85 (0.72, 0.99)	
Τιμή p	0.2081	0.0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 12-13 δείχνουν τα αποτελέσματα στο κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

Για το πρωτεύον τελικό σημείο, εγκεφαλικό επεισόδιο και συστηματική εμβολή, δεν αναγνωρίστηκαν υποομάδες (δηλαδή ανάλογα με ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, νεφρική λειτουργία, εθνικότητα, κ.λ.π.) με μια διαφορετική αναλογία κινδύνου σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη.

Πίνακας 12: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για το εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική εμβολή από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	1.10 (0.64, 1.87)	0.51 (0.26, 0.98)
65 ≤ και < 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/λεπτό)		
30 ≤ και < 50	0.89 (0.61, 1.31)	0.48 (0.31, 0.76)
50 ≤ και < 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)

Για το πρωτεύον τελικό σημείο ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας υπήρχε μια αλληλεπίδραση της επίδρασης της θεραπείας με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος αιμορραγίας με dabigatran σε σύγκριση με βαρφαρίνη αυξήθηκε με την ηλικία. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Η ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασιάζει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη. Δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση των θεραπευτικών επιδράσεων με τις υποομάδες της νεφρικής λειτουργίας και της βαθμολογίας CHADS₂.

Πίνακας 13: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
< 65	0.32 (0.18, 0.57)	0.35 (0.20, 0.61)
65 ≤ και < 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/λεπτό)		
30 ≤ και < 50	1.02 (0.79, 1.32)	0.94 (0.73, 1.22)
50 ≤ και < 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)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0.84 (0.69, 1.03)	0.97 (0.79, 1.18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0.89 (0.55, 1.45)	0.92 (0.57, 1.48)

RELY-ABLE (Μακράς διάρκειας πολυκεντρική μελέτη επέκτασης της αγωγής με dabigatran σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι ολοκλήρωσαν τη μελέτη RE-LY)

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση dabigatran etexilate όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY.

Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση dabigatran etexilate τυχαία καταναμημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν dabigatran etexilate στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE.

Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dabigatran etexilate και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110mg δύο φορές την ημέρα και των 150mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας.

Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στην RE-LY.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική, ερευνητική μελέτη με τυφλοποιημένη, κεντρικά τεκμηριωμένη αξιολόγηση τελικού σημείου (RE-CIRCUIT) διενεργήθηκε σε 704 ασθενείς οι οποίοι ήταν υπό σταθερή αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη σύγκρινε χωρίς διακοπή dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα με χωρίς διακοπή προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στην κατάλυση με καθετήρα της παροξυσμικής ή επίμονης κολπικής μαρμαρυγής. Από τους 704 ασθενείς που εντάχθηκαν, 317 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής χωρίς διακοπή dabigatran και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής χωρίς διακοπή βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαιοσοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία (TEE) πριν την κατάλυση με καθετήρα. Η κύρια έκβαση (τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία) σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH παρατηρήθηκε σε 5 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 22 (6,9%) ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (διαφορά κινδύνου -5,3%· 95% CI -8,4, -2,2· P=0,0009). Δεν υπήρξε συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής/ΠΠΕ (σύνθετο) στο σκέλος του dabigatran etexilate, ενώ υπήρξε ένα συμβάν (ΠΠΕ) στο σκέλος της βαρφαρίνης από το χρονικό σημείο της κατάλυσης μέχρι και 8 εβδομάδες μετά την κατάλυση. Αυτή η ερευνητική μελέτη έδειξε ότι το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στο πλαίσιο της κατάλυσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός (SPAF)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Εθνική προέλευση (SPAF)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικές σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Ιαπώνων ή Κινέζων ασθενών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια διερευνήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, αντίγραφες μελέτες, τη RE-COVER και τη RE-COVER II. Αυτές οι μελέτες συνέκριναν το dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με τη βαρφαρίνη (στόχος INR 2,0-3,0) σε ασθενείς με οξεία ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Ο πρωταρχικός στόχος αυτών των μελετών ήταν να προσδιοριστεί αν το dabigatran etexilate δεν ήταν κατώτερο της βαρφαρίνης στη μείωση της εμφάνισης του κύριου τελικού σημείου που ήταν ο συνδυασμός των επαναλαμβανόμενων συμπτωματικών ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ και των σχετικών θανάτων εντός των 6 μηνών της περιόδου θεραπείας.

Στις συγκεντρωτικές RE-COVER και RE-COVER II μελέτες, συνολικά 5.153 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 5.107 έλαβαν θεραπεία.

Η διάρκεια της θεραπείας με σταθερή δόση του dabigatran ήταν 174,0 ημέρες, χωρίς παρακολούθηση της πηκτικότητας. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, η διάμεση τιμή του χρόνου στο θεραπευτικό εύρος (INR 2,0 έως 3,0) ήταν 60,6%.

Οι δοκιμές, έδειξαν ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη από την θεραπεία με βαρφαρίνη (διάστημα μη κατωτερότητας για τη RE-COVER και RE-COVER II: 3,6 για τη διαφορά κινδύνου και 2,75 για την αναλογία κινδύνου).

Πίνακας 14: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		

Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1.8 %)	39 (1.5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Εθνική προέλευση (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του dabigatran etexilate χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα για τρεις συνεχόμενες ημέρες (συνολικά 6 δόσεις) στο τέλος της προκαθορισμένης αντιπηκτικής θεραπείας αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτής επισημάνσης μελέτη για την ασφάλεια και την ανεκτικότητα σε 9 εφήβους σε σταθερή κατάσταση (12 έως <18 ετών). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία αρχική δόση από το στόμα 1,71 (± 10 %) mg/kg dabigatran etexilate (80 % της δόσης των ενηλίκων 150 mg/70 kg προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενούς). Με βάση τις συγκεντρώσεις του dabigatran και την κλινική αξιολόγηση, η δόση τροποποιήθηκε στη συνέχεια σε μία δόση-στόχο των 2,14 (± 10 %) mg/kg dabigatran etexilate (100 % της δόσης των ενηλίκων προσαρμοσμένη στο βάρος του ασθενούς). Σε αυτόν το μικρό αριθμό εφήβων, το dabigatran etexilate κάψουλες ήταν προφανώς ανεκτό με τρεις μόνο ήπιες και παροδικές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από δύο ασθενείς. Σύμφωνα με την σχετικά χαμηλή έκθεση, η πήξη σε 72 ώρες (με την υπόθεση ότι τα κατώτερα επίπεδα του dabigatran ήταν της σταθεροποιημένης κατάστασης ή κοντά σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης) ήταν μόνο ελαφρώς παρατεταμένη με aPTT στο μέγιστο 1,60 φορές, ECT 1,86 φορές, και Hemoclot[®] TT (Anti - FIIa) 1,36 φορές, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του Dabigatran που παρατηρήθηκαν σε 72 ώρες ήταν σχετικά χαμηλές, μεταξύ 32,9 ng/mL και 97,2 ng/mL σε τελικές δόσεις μεταξύ 100 mg και 150 mg (γεωμετρικός μέσος κανονικοποιημένης δόσης τελικής συγκέντρωσης του dabigatran στο πλάσμα 0,493 ng/mL/mg πλάσματος).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη).

Δύο τυχαιοποιημένες, παράλληλων ομάδων, διπλές - τυφλές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενος αντιπηκτική θεραπεία. Στην ελεγχόμενη με βαρφαρίνη μελέτη, RE - MEDY, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 3 έως 12 μήνες, με την ανάγκη για περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή και στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, RE - SONATE, συμμετείχαν ασθενείς που ήδη λαμβάναν θεραπεία για 6 έως 18 μήνες με αναστολείς της βιταμίνης Κ.

Το αντικείμενο της μελέτης RE - MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με της βαρφαρίνης (στόχος INR 2,0-3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ ή ΠΕ. Συνολικά 2.866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2.856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate κυμαινόταν από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 64,9 %.

Η RE - MEDY έδειξε ότι η θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα δεν ήταν κατώτερη της βαρφαρίνης (διάστημα μη κατωτερότητας: 2,85 για τη διαφορά κινδύνου και 2,8 για την αναλογία κινδύνου)

Πίνακας 15: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1430	1426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί ΕΒΦΘ	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί ΠΕ	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)

Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Το αντικείμενο της μελέτης RE - SONATE ήταν να εκτιμήσει την υπεροχή του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ ή ΠΕ σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 με 12 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE - SONATE έδειξε ότι το dabigatran etexilate ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη των συμβάντων υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ/ ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6 % σε 0,4% (σχετική μείωση κινδύνου 92% με βάση την αναλογία κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ($p < 0,0001$). Όλες οι δευτερογενείς και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη περιελάμβανε παρακολούθηση παρατήρησης για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης η επίδραση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της παρακολούθησης, υποδεικνύοντας ότι η αρχική θεραπευτική επίδραση του dabigatran etexilate διατηρήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση αναπήδησης. Στο τέλος της παρακολούθησης τα ΦΘΕ συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran etexilate ήταν 6,9 % έναντι 10,7 % μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 0,61 (95 % CI 0,42, 0,88), $p=0,0082$)

Πίνακας 16: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	681	662
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	0,08 (0,02, 0,25)	
Τιμή p για υπεροχή	< 0,0001	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,09, 1,28	3,97, 7,62
Συμπτωματικοί με	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)

ΕΒΦΘ		
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 1,06	2,21, 5,17
Συμπτωματικοί με ΠΕ	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,82	1,16, 3,52
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	0 (0)	0 (0)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,00, 0,56
Ανεξήγητοι θάνατοι	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	0 (0)	2 (0,3 %)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,54	0,04, 1,09

Εθνική προέλευση (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετικές εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανόφωνων, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κλινικές μελέτες για την πρόληψη της θρομβοεμβολής σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες:

Μια μελέτη φάσης II εξέτασε το dabigatran etexilate και τη βαρφαρίνη σε συνολικά 252 ασθενείς με πρόσφατη χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης με μηχανική βαλβίδα καρδιάς (δηλαδή κατά την παραμονή στο νοσοκομείο) και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανική αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας περισσότερο από τρεις μήνες πριν. Τα περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια (κυρίως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και συμπτωματική/ασυμπτωματική θρόμβωση προσθετικών βαλβίδων) και τα περισσότερα αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν με το dabigatran etexilate σε σχέση με τη βαρφαρίνη. Στους πρόσφατα μετεγχειρητικούς ασθενείς, σημαντική αιμορραγία εκδηλώθηκε κυρίως ως αιμορραγική περικαρδιακή συλλογή, ειδικά σε ασθενείς που ξεκίνησαν νωρίς το dabigatran etexilate (δηλαδή την 3^η ημέρα) μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης καρδιακής βαλβίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6.5 %.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0.5 και 2.0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συγκεντρώσεως πλάσματος – χρόνου χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εξαιτίας παραγόντων όπως η αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75 % μετά από μια εφάπαξ δόση και 37 % σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate. Επομένως, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να μην ανοίγουν τα καψακία και να λαμβάνουν μόνο τα σφαιρίδια (π.χ. πασπαλισμένο πάνω από το φαγητό ή μέσα σε ποτά) (δείτε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35 %) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 L υπερέρχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Η C_{max} και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως πλάσματος – χρόνου ήταν ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις παρατηρήθηκε ότι ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 12-14 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται εάν η νεφρική λειτουργία διαταράσσεται όπως φαίνεται στον πίνακα 17.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85 %). Η απέκκριση από τα κόπρανα υπολογίστηκε στο 6 % της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88 – 94 % της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10 % του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 mL/λεπτό που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του Pradaxa είναι περίπου 2.7 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCl μεταξύ 30 – 50 mL/λεπτό) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10 – 30 mL/λεπτό), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου 2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Πίνακας 17: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [mL/λεπτό]	Μέσος g (gCV%; εύρος) χρόνου ημιζωής [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)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με MBKM με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 mL/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα.

Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

Η κάθαρση του dabigatran με αιμοδιύλιση διερευνήθηκε σε 7 ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η διύλιση διενεργήθηκε με ρυθμό ροής διαλύματος 700mL/min, διάρκεια τεσσάρων ωρών και ρυθμό ροής αίματος είτε 200mL/min ή 350-390mL/min. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα δε απομάκρυνση του 50% έως 60% των ελεύθερων ή ολικών συγκεντρώσεων dabigatran, αντίστοιχα. Η ποσότητα του φαρμάκου που υποβλήθηκε σε κάθαρση μέσω διύλισης είναι ανάλογη με το ρυθμό ροής αίματος έως ένα ρυθμό ροής αίματος 300mL/min. Η αντιπηκτική δραστηριότητα του dabigatran μειώθηκε με τις μειώσεις των συγκεντρώσεων πλάσματος και η σχέση φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής δεν επηρεάστηκε από τη διαδικασία.

Η διάμεσος τιμή CrCL στη RE-LY ήταν 68.4 mL/λεπτό. Σχεδόν μισοί (45.8%) των ασθενών της RE-LY είχαν CrCL > 50- <80mL/λεπτό. Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30-50 mL/λεπτό) είχαν κατά μέσο 2.29 φορές και 1.81 φορές υψηλότερες προ- και μετα- δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL ≥ 80mL/λεπτό).

Η διάμεση τιμή CrCL στη μελέτη RE-COVER ήταν 100,4 mL/λεπτό. Το 21,7% των ασθενών είχε ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία (CrCL > 50 - < 80 mL/λεπτό) και το 4,5% είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/λεπτό). Οι ασθενείς με ελαφρά και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είχαν στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά μέσο 1,8 φορές και 3,6 φορές υψηλότερες προ-δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, σε σύγκριση με ασθενείς με CrCL > 80mL/λεπτό, αντίστοιχα. Παρόμοιες τιμές CrCL βρέθηκαν στη RE-COVER II.

Η διάμεση τιμή CrCL στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE ήταν 99,0 mL/λεπτό και 99,7 mL/λεπτό, αντίστοιχα. Το 22,9% και το 22,5% των ασθενών είχαν CrCL > 50 - < 80 mL/λεπτό, και το 4,1% και το 4,8% είχαν CrCL μεταξύ 30 και 50 mL/λεπτό στις μελέτες RE-MEDY και RE-SONATE.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες φάσης I με ηλικιωμένους ασθενείς έδειξαν αύξηση από 40 έως 60 % στην AUC και περισσότερο από 25 % στη C_{max} σε σύγκριση με νεαρά άτομα.

Η επίδραση με βάση την ηλικία στην έκθεση σε dabigatran επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με περίπου 31% μεγαλύτερες κατώτερες συγκεντρώσεις για άτομα ≥ 75 ετών και περίπου 22%

μικρότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα < 65 ετών σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν διαπιστώθηκε καμία μεταβολή στην έκθεση στο dabigatran σε 12 άτομα με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh B) σε σύγκριση με 12 μάρτυρες (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100kg σε σύγκριση με 50-100kg. Η πλειοψηφία (80.8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και <100kg χωρίς να ανιχνευθεί ξεκάθαρη διαφορά. (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς ≤ 50 kg.

Φύλο

Στην κοιλιακή μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές δια-εθνικές διαφορές μεταξύ Καυκάσιων, Αφρο-αμερικανών, Ισπανών, Γιαπωνέζων ή Κινέζων ασθενών σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική του dabigatran.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Το προφάρμακο dabigatran etexilate αλλά όχι το dabigatran, είναι υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gp. Ως εκ τούτου, ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του μεταφορέα P-gp (αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη, ticagrelor και κετοκοναζόλη) και με επαγωγείς (ριφαμπικίνη) είχαν διερευνηθεί (δείτε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

In vitro μελέτες αλληλεπίδρασης δεν έχουν δείξει καμία αναστολή ή επαγωγή των κύριων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί από *in vivo* μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν έδειξαν καμία αλληλεπίδραση ανάμεσα σε αυτήν την αγωγή και στις παρακάτω δραστικές ουσίες: ατορβαστατίνη (CYP3A4), διγοξίνη (αλληλεπίδραση μεταφορέα P-gp) και δικλοφαινάκη (CYP2C9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ήταν λόγω της μεγιστοποιημένης φαρμακοδυναμικής επίδρασης του dabigatran.

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και τη βιωσιμότητα παράλληλα με αύξηση των εμβρυικών αποκλίσεων σε επίμυες και κόνικλους. Στην προ- και μετά- γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυική θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

Σε δια βίου τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και μύες, δεν υπήρχαν στοιχεία για πιθανότητα τερατογένεσης του dabigatran έως τις μέγιστες δόσεις των 200mg/kg.

Το dabigatran, το δραστικό τμήμα του dabigatran etexilate mesilate, παραμένει σταθερό σε συνθήκες περιβάλλοντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

- Τρυγικό οξύ
- Αραβικό κόμμι
- Υπρομελλόζη
- Διμεθικόνη 350
- Τάλκης
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

- Καρραγενάνη
- Χλωριούχο κάλιο
- Διοξείδιο τιτανίου
- Ινδικοκαρμίνιο (E132)
- Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάني εκτύπωσης

- Κόμμεα λάκκας
- Μέλαν οξειδίο σιδήρου (E172)
- Καλίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη: 3 χρόνια

Εφόσον η φιάλη ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60x1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια) και μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, κουτιά που περιέχουν 6 ταινίες κυψέλης (60 x 1) σε διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

- Κάθε ξεχωριστή κυψέλη θα πρέπει να απομακρύνεται από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής.
- Το πίσω φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να αποκολλάται και το καψάκιο μπορεί να απομακρυνθεί.
- Τα σκληρά καψάκια δεν θα πρέπει να πιέζονται μέσα από το φύλλο της κυψέλης
- Το φύλλο της κυψέλης θα πρέπει να ανοίγεται μόνο όταν χρειασθεί να ληφθεί ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa.

Όταν βγάζετε ένα σκληρό καψάκιο Pradaxa από τη φιάλη, θα πρέπει να ακολουθούνται οι κάτωθι οδηγίες:

- Το καπάκι ανοίγει με πίεση και στροφή
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, το πόμα θα πρέπει να επιστραφεί αμέσως στη φιάλη και η φιάλη να κλειστεί ερμητικά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Ιανουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο για κάθε θεραπευτική ένδειξη, έχοντας ως στόχο όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφούν/ χρησιμοποιούν το Pradaxa. Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο έχει σκοπό να αυξήσει την ενημέρωση σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη

διάρκεια της θεραπείας με Pradaxa και να δώσει καθοδήγηση σχετικά με την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου.

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, παράλληλα με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού. Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να είναι διαθέσιμο για διανομή και για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις πριν την έναρξη χρήσης στο Κράτος-Μέλος.

Το εκπαιδευτικό πακέτο για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Οδηγό Συνταγογράφησης
- Κάρτες Ενημέρωσης Ασθενούς

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα μηνύματα – κλειδιά για την ασφάλεια:

- Λεπτομέρειες πληθυσμών δυνητικά σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ή τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ ή αυξημένης έκθεσης σε dabigatran
- Αντένδειξη σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή.
- Σύσταση για μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας
- Συστάσεις για μείωση δόσης σε πληθυσμούς σε κίνδυνο
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Χρήση δοκιμασιών πηκτικότητας και ερμηνεία τους
- Ότι σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διανεμηθεί κάρτα ενημέρωσης ασθενούς και να συμβουλευθούν σχετικά:
 - Με σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν τη βοήθεια ενός επαγγελματία υγείας
 - Με τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
 - Με την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ενημέρωσης ασθενούς μαζί τους πάντα
 - Με την ανάγκη ενημέρωσης των Επαγγελματιών Υγείας σχετικά με όλα τα φάρμακα που λαμβάνουν επί του παρόντος
 - Με την ανάγκη πληροφόρησης των Επαγγελματιών Υγείας για τη λήψη του Pradaxa σε περίπτωση ανάγκης οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής διαδικασίας.
- Μια οδηγία σχετικά με τον τρόπο λήψης του Pradaxa

Επίσης, ο ΚΑΚ θα παρέχει μία κάρτα ενημέρωσης ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

E. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

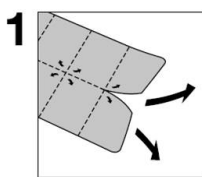
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

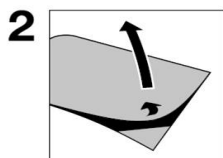
10 x 1 σκληρό καψάκιο
30 x 1 σκληρό καψάκιο
60 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/001 10x1 καψάκια
EU/1/08/442/002 30x1 καψάκια
EU/1/08/442/003 60x1 καψάκια
EU/1/08/442/017 60x1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

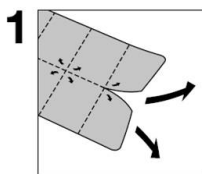
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

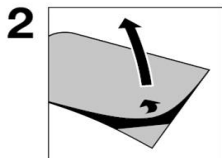
10 x 1 σκληρό καψάκιο
30 x 1 σκληρό καψάκιο
60 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/005 10x1 καψάκια
EU/1/08/442/006 30x1 καψάκια
EU/1/08/442/007 60x1 καψάκια
EU/1/08/442/018 60x1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

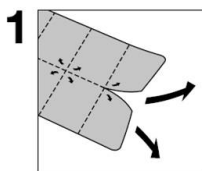
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

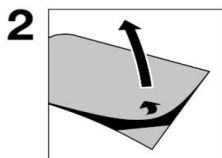
60 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 180 (3 συσκευασίες 60 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

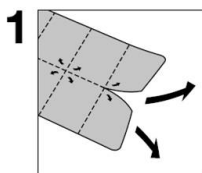
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

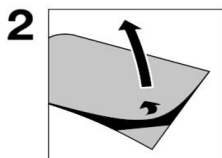
50 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (2 συσκευασίες 50 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

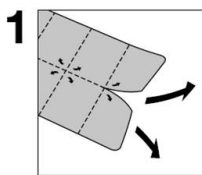
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

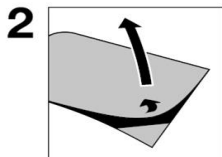
10 x 1 σκληρό καψάκιο
30 x 1 σκληρό καψάκιο
60 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/009 10x1 καψάκια
EU/1/08/442/010 30x1 καψάκια
EU/1/08/442/011 60x1 καψάκια
EU/1/08/442/019 60x1 καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

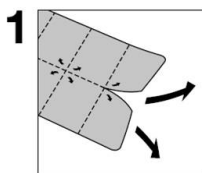
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

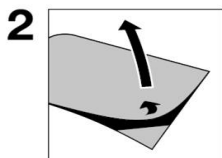
60 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία; 180 (3 συσκευασίες 60 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

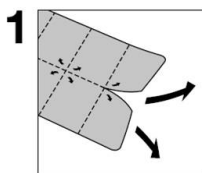
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

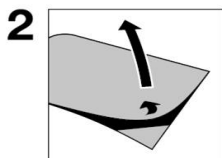
50 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 100 (2 συσκευασίες 50 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 75 mg (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
Dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/013

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται για να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας.
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από του στόματος κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη επανάληψης του προβλήματός σας του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού.
- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε

- ανοιχτή.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος, η χρήση του Pradaxa δε συνιστάται.
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως θα μπορούσε να συμβεί στις παρακάτω περιπτώσεις:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση)
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), κλοπιδογρέλη, ticagrelor.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα)
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) ούρων)
 - εάν είστε άνω των 75 ετών
 - εάν ζυγίζετε 50kg ή λιγότερο
- εάν είχατε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε μια προγραμματισμένη εγχείρηση. Το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την επέμβαση. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει την αγωγή νωρίτερα.
- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μια μη προγραμματισμένη εγχείρηση. Εάν είναι δυνατόν, η εγχείρηση πρέπει να καθυστερήσει τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει, μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτόν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την επιτακτικότητα της εγχείρησης.
- εάν έχετε ένα σωληνίσκο (καθετήρες) εισαχθέντες στη ράχη:
Ένας σωληνίσκος μπορεί να εισαχθεί στη ράχη σας, π.χ. για αναισθησία ή ανακούφιση από τον πόνο κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση. Εάν λάβετε Pradaxa μετά την αφαίρεση ενός καθετήρα, ο ιατρός σας θα σας εξετάζει τακτικά.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας, παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Παιδιά και εφήβοι

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Για παράδειγμα:

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία πηγμάτων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Αντιπλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη, δύο αντιβιοτικά
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. Αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη)

Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη-, κινιδίνη- ή βεραπαμίλη-, θα πρέπει να λάβετε αγωγή με τη μειωμένη δόση των 150 mg Pradaxa λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75mg, γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Το Pradaxa και αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη κατά περισσότερο από το μισό, θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa 75 mg καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας.

- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε Pradaxa εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευτεί ο ιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη περισσότερο από το μισό ή εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτερος, η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα αμιωδαρόνη -, κινιδίνη - ή βεραπαμίλη- η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa 75 mg καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1 – 4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

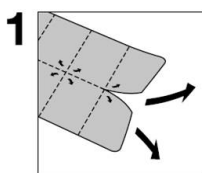
Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1 – 4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28 – 35 ημερών.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

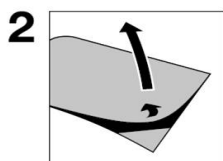
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη το θρυμματίζετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνεται μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης

- μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη φιάλη, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες:

- πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

- *Αλλαγή από θεραπεία με Pradaxa σε αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση:*

Μην αρχίσετε την αγωγή με ενέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα, ηπαρίνη) μέχρι 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του Pradaxa.

- *Αλλαγή από αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση σε θεραπεία με Pradaxa:*

Αρχίστε να παίρνετε Pradaxa 0-2 ώρες πριν τη στιγμή που θα έπρεπε να κάνετε την επόμενη ένεση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο Pradaxa από ότι συνιστάται, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο ιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξέταση αίματος για να εκτιμήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως, εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε. Εάν συμβεί αιμορραγία, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική θεραπεία ή θεραπεία με μετάγγιση αίματος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Pradaxa την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa χωρίς πρώτα να συμβουλευθείτε τον ιατρό σας. Η διακοπή του Pradaxa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου αίματος σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρα αποτελέσματα. Σε μερικές περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση στην αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση μικρής ποσότητας υγρού από την τομή που έγινε για μία χειρουργική επέμβαση
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1,000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών, εκτός εάν τα καψάκια μπορούν να διατηρηθούν στην αρχική συσκευασία.
- Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran, το οποίο χορηγείται με τη μορφή των 75 mg dabigatran etexilate που δίνεται ως mesilate.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, χλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, μέλαν οξειδίου σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Pradaxa 75 mg είναι σκληρά καψάκια με ένα αδιαφανές, λευκό κέλυφος και ένα αδιαφανές, λευκό σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R75» στο σώμα του καψακίου.

Το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο.

Το Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παραγωγός

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

και

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται για να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου.

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για να μειώσει τον κίνδυνο απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβων αίματος σε ενήλικες ασθενείς με μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (κολπική μαρμαρυγή) και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο για την αραιώση του αίματος που ελαττώνει τον κίνδυνο του σχηματισμού θρόμβων του αίματος.

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας.
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.

- Αν παίρνετε από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη επανάληψης του προβλήματός σας του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού.
- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριναροξαβάν, αρίξαβάν ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος, η χρήση του Pradaxa δεν συνιστάται.
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως θα μπορούσε να συμβεί στις παρακάτω περιπτώσεις:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση)
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), κλοπιδογρέλη, ticagrelor.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα)
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τασυμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων(συμπυκνωμένων) ούρων)
 - εάν είστε άνω των 75 ετών
 - εάν ζυγίζετε 50kg ή λιγότερο
- εάν είχατε υποστεί ή διατρέχετε κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε μια προγραμματισμένη εγχείρηση. Το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την επέμβαση. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει την αγωγή νωρίτερα.
- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μια μη προγραμματισμένη εγχείρηση. Εάν είναι δυνατόν, η εγχείρηση πρέπει να καθυστερήσει τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει, μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτόν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την επιτακτικότητα της εγχείρησης.
- εάν έχετε ένα σωληνίσκο (καθετήρες) εισαχθέντες στη ράχη: Ένας σωληνίσκος μπορεί να εισαχθεί στη ράχη σας, π.χ. για αναισθησία ή ανακούφιση από τον

πόνο κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση. Εάν λάβετε Pradaxa μετά την αφαίρεση ενός καθετήρα ο ιατρός σας θα σας εξετάζει τακτικά.

- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας, παρακαλούμε να ζητήσετε επειγόντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Για παράδειγμα:

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη, δύο αντιβιοτικά
- Φάρμακα για το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. Αμιωδαρόνη, δρονηδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη)

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη-, κινιδίνη- ή βεραπαμίλη- θα πρέπει να λάβετε αγωγή με τη μειωμένη δόση των 150 mg Pradaxa λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα ως 2 καψάκια των 75mg, γιατί μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Το Pradaxa και αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη κατά περισσότερο από το μισό, θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa 75 mg καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας.

Πρόληψη απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβων αίματος που σχηματίζονται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί. Το Pradaxa και τα φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε Pradaxa εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευτεί ο ιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δε θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Pradaxa όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη περισσότερο από το μισό ή εάν είστε 75 ετών ή μεγαλύτερος, η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα αμιωδαρόνη –, κινιδίνη - ή βεραπαμίλη- η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μία φορά την ημέρα (λαμβανόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa 75 mg καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1 – 4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1 – 4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28 – 35 ημερών.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν είστε 80 ετών ή μεγαλύτερος/η, η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα.

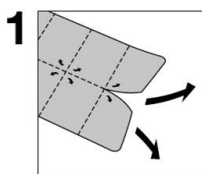
Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε ένα δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση του Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα.

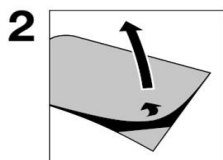
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνεται μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης
- μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη φιάλη, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες

- πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα
- αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

- *Αλλαγή από θεραπεία με Pradaxa σε αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση:*

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Μην αρχίσετε την αγωγή με ενέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα, ηπαρίνη) μέχρι 24 ώρες μετά την τελευταία δόση του Pradaxa.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και των πνευμόνων σας

Μην αρχίσετε την αγωγή με ενέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα, ηπαρίνη) μέχρι 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του Pradaxa.

- *Αλλαγή από αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση σε θεραπεία με Pradaxa:*

Αρχίστε να παίρνετε Pradaxa 0-2 ώρες πριν τη στιγμή που θα έπρεπε να κάνετε την επόμενη ένεση.

Πρόληψη απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβων αίματος που σχηματίζονται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και των πνευμόνων σας

- *Αλλαγή από Pradaxa σε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα περιέχοντα ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. phenprocoumon):*

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μετρήσεις του αίματος και να σας συμβουλεύσει τότε να ξεκινήσετε την αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

- *Αλλαγή από φάρμακα που αραιώνουν το αίμα περιέχοντα ανταγωνιστές της βιταμίνης K (π.χ. phenprocoumon) σε Pradaxa:*

Σταματήστε να λαμβάνετε το φάρμακο που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης K. Ο γιατρός σας χρειάζεται να κάνει μετρήσεις του αίματος και να σας συμβουλεύσει τότε να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο Pradaxa από ότι συνιστάται, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο ιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξέταση αίματος για να εκτιμήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε. Εάν συμβεί αιμορραγία, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική θεραπεία ή θεραπεία με μετάγγιση αίματος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Pradaxa την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και των πνευμόνων σας

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη

προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa χωρίς πρώτα να συμβουλευθείτε τον ιατρό σας. Η διακοπή του Pradaxa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου αίματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος ή να αυξηθεί ο κίνδυνος απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος σε ασθενείς με μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρα αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης γόνατος ή ισχίου

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση στην αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος

- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση μικρής ποσότητας υγρού από την τομή που έγινε για μία χειρουργική επέμβαση
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1,000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από τη θέση εισόδου μιας ένεσης ή από τη θέση εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός

Πρόληψη της απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβων αίματος μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι

- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1,000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μείωση στην αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Δυσπνεία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες με φλεγμονή ή χωρίς,
- Πτώση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο

- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Μείωση στην αναλογία των ερυθροκυττάρων στο αίμα

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθροκυττάρων)
- Πτώση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών, εκτός εάν τα καψάκια μπορούν να διατηρηθούν στην αρχική συσκευασία.
- Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran, το οποίο χορηγείται με τη μορφή των 110 mg dabigatran etexilate που δίνεται ως mesilate.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.

- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, χλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου, ινδοκοκαρμίνιο και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Pradaxa 110 mg είναι σκληρά καψάκια με ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο κέλυφος και ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R110» στο σώμα του καψακίου.

Το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 καψακίων (180 σκληρά καψάκια) ή μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο.

Το Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παραγωγός

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

και

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για να μειώσει τον κίνδυνο απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβων αίματος σε ενήλικες ασθενείς με μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (κολπική μαρμαρυγή) και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο για την αραίωση του αίματος που μειώνει τον κίνδυνο του σχηματισμού θρόμβων του αίματος.

Το Pradaxa είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας.
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.

- Αν παίρνετε από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτροκοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη επανάληψης του προβλήματός σας του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού.
- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος, η χρήση του Pradaxa δε συνιστάται.
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως θα μπορούσε να συμβεί στις παρακάτω περιπτώσεις:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση)
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), κλοπιδογρέλη, ticagrelor.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα)
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) ούρων)
 - εάν είστε άνω των 75 ετών
 - εάν ζυγίζετε 50kg ή λιγότερο
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε μια προγραμματισμένη εγχείρηση. Το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Εάν είναι δυνατόν, το Pradaxa θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν την επέμβαση. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει την αγωγή νωρίτερα.
- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μια μη προγραμματισμένη εγχείρηση. Εάν είναι δυνατόν, η εγχείρηση πρέπει να καθυστερήσει τουλάχιστον 12 ώρες μετά την τελευταία δόση. Εάν η εγχείρηση δεν μπορεί να καθυστερήσει, μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτόν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε σχέση με την επιτακτικότητα της εγχείρησης.
- εάν έχετε ένα σωληνίσκο (καθετήρες) εισαχθέντες στη ράχη: Ένας σωληνίσκος μπορεί να εισαχθεί στη ράχη σας, π.χ. για αναισθησία ή ανακούφιση από

τον πόνο κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση. Εάν λάβετε Pradaxa μετά την αφαίρεση ενός καθετήρα ο ιατρός σας θα σας εξετάζει τακτικά.

- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας, παρακαλούμε να ζητήσετε επειγόντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Pradaxa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Για παράδειγμα:

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη, δύο αντιβιοτικά
- Φάρμακα για το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. Αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί. Το Pradaxa και τα φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε Pradaxa εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευτεί ο ιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δε θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστές επιδράσεις στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό.

Η συνιστώμενη δόση είναι 300mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν είστε 80 ετών ή μεγαλύτερος/η, η συνιστώμενη δόση του Pradaxa είναι 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα.

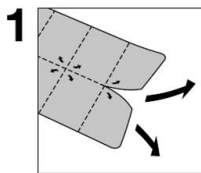
Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε ένα δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση του Pradaxa των 220mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110mg δύο φορές την ημέρα.

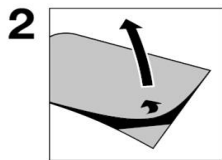
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη συσκευασία κυψέλης, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνεται μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης
- μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Όταν βγάζετε τα καψάκια Pradaxa από τη φιάλη, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις κάτωθι οδηγίες

- πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα
- αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

- *Αλλαγή από θεραπεία με Pradaxa σε αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση:*
Μην αρχίσετε την αγωγή με ενέσιμα αντιπηκτικά φάρμακα (για παράδειγμα, ηπαρίνη) μέχρι 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του Pradaxa.
- *Αλλαγή από αντιπηκτική θεραπεία χορηγούμενη με ένεση σε θεραπεία με Pradaxa:*
Αρχίστε να παίρνετε Pradaxa 0-2 ώρες πριν τη στιγμή που θα έπρεπε να κάνετε την επόμενη ένεση.

- *Αλλαγή από Pradaxa σε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα περιέχοντα ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. phenprocoumon):*
Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μετρήσεις του αίματος και να σας συμβουλευτεί τότε να ξεκινήσετε την αγωγή με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.
- *Αλλαγή από φάρμακα που αραιώνουν το αίμα περιέχοντα ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (π.χ. phenprocoumon) σε Pradaxa:*
Σταματήστε να λαμβάνετε το φάρμακο που περιέχει έναν ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ. Ο γιατρός σας χρειάζεται να κάνει μετρήσεις του αίματος και να σας συμβουλευτεί τότε να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο Pradaxa από ότι συνιστάται, μπορεί να έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε εξέταση αίματος για να εκτιμήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από αυτή που σας συνταγογραφήθηκε. Εάν συμβεί αιμορραγία, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική θεραπεία ή θεραπεία με μετάγγιση αίματος.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως σας συνταγογραφείτε. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa χωρίς πρώτα να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Η διακοπή του Pradaxa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος σε ασθενείς με μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικά για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρα αποτελέσματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (μεγάλη ή παρατεταμένη αιμορραγία, εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά

μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη απόφραξης αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβων αίματος που σχηματίζονται μετά από ανώμαλο καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα με αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μια πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία στα ερυθροκύτταρα)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική μεταβολή στο δέρμα που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή το έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και στο στομάχι
- Παλινδρόμηση του γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1,000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μια μείωση στην αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή

την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα

- Δυσπεψία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες με φλεγμονή ή χωρίς,
- Πτώση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος που επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνιση του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Μείωση στην αναλογία των ερυθροκυττάρων στο αίμα

Άγνωστες (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθροκυττάρων)
- Πτώση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

- Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών, εκτός εάν τα καψάκια μπορούν να διατηρηθούν στην αρχική συσκευασία.
- Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Μην τοποθετείτε τα καψάκια σε κουτιά για χάπια ή θήκες οργάνωσης χαπιών.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran, το οποίο χορηγείται με τη μορφή των 150 mg dabigatran etexilate που δίνεται ως mesilate.
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, γλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου, ινδικοκαρμίνιο και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, μέλαν οξειδίου σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Pradaxa 150 mg είναι σκληρά καψάκια με ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο κέλυφος και ένα αδιαφανές, λευκό σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R150» στο σώμα του καψακίου.

Το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 καψακίων (180 σκληρά καψάκια) ή μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μιας δόσης από αργίλιο.

Το Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παραγωγός

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

και

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΚΑΡΤΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Pradaxa®
Dabigatran etexilate

- Έχετε την κάρτα αυτή συνέχεια μαζί σας
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση

[xxxx 201x]

[Λογότυπο της Boehringer Ingelheim]

Αγαπητέ ασθενή,

Ο γιατρός σας ξεκίνησε αγωγή με το Pradaxa® (dabigatran etexilate). Για να χρησιμοποιείτε το Pradaxa® με ασφάλεια, παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν έντυπο.

Η κάρτα ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπεία σας και παρακαλείσθε να την έχετε πάντα μαζί σας ώστε να πληροφορούνται οι επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνετε Pradaxa.

[Λογότυπο του Pradaxa]

Pradaxa® Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας όταν παίρνετε το Pradaxa®.
- Το Pradaxa® κάνει το αίμα σας να πήζει λιγότερο, προφυλάσσει από το σχηματισμό θρόμβων και μειώνει τον κίνδυνο να υποστείτε εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες επιπλοκές.
- Ωστόσο, αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Σε περίπτωση επεισοδίου αιμορραγίας που δε σταματά από μόνο του, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Σε περίπτωση αιμορραγίας, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας πριν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa®.
- Εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας, παρακαλούμε να ζητήσετε επειγόντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- Σημεία αιμορραγικών συμβάντων μπορεί να είναι αιμάτωμα δέρματος, κόπρανα μαύρα σαν πίσσα, αίμα στα ούρα, αιμορραγία από τη μύτη, κλπ.
- Εάν χρειαστεί να υποβληθείτε σε χειρουργικές ή επεμβατικές διαδικασίες, ενημερώστε τον ιατρό σας ότι λαμβάνετε Pradaxa® πριν την επέμβαση.
- Μη σταματήσετε τη λήψη του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- Να παίρνετε το Pradaxa® τακτικά σύμφωνα με τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί χωρίς να παραλείπετε κάποια δόση.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε επί του παρόντος.
- Το Pradaxa® μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη το θρυμματίζετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Pradaxa® Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Το Pradaxa® είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό το οποίο δρα μέσω άμεσης αναστολής της θρομβίνης.
- Σε περίπτωση χειρουργικής ή άλλης επεμβατικής διαδικασίας, απαιτείται προηγούμενη διακοπή του Pradaxa® (για λεπτομέρειες, δείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος)
- Σε περίπτωση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων, το Pradaxa® πρέπει να διακόπτεται άμεσα.
- Καθώς το Pradaxa® αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, πρέπει να διατηρείται επαρκής

διούρηση. Το Pradaxa[®] υπόκειται σε αιμοκάθαρση.

- Διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind[®]) (για λεπτομέρειες και περισσότερες συστάσεις για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του Pradaxa[®], δείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος των Pradaxa[®] και Praxbind[®]).

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το πεδίο ή ζητήστε από τον γιατρό σας να το κάνει.

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα ασθενούς

Ημερομηνία γέννησης

Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

Δοσολογία Pradaxa[®]