

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: всяка твърда капсула съдържа 2 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Превенция на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти след планово протезиране на колянна става:

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

Превенция на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти след планово протезиране на тазобедрена става:

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

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

Специални популации от пациенти:

Бъбречно увреждане:

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

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

След колянното протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След тазобедрено протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28 – 35 дни.

Пациенти в старческа възраст:

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

След колянното протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След тазобедрено протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28 – 35 дни.

Чернодробно увреждане:

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от клиничните изпитвания. Следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). ALT трябва да бъде измервана като част от стандартните предоперативни изследвания (вж. точка 4.4).

Телесно тегло:

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

Пациенти с повишен риск от кървене след операция:

Пациенти с повишен риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min), трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

Деца и юноши:

Липсва опит при деца и юноши.

Не се препоръчва употребата на Pradaxa при пациенти под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Едновременна употреба на Pradaxa и амиодарон:

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa дневно при пациенти, които получават

едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с PRADAXA към парентерален антикоагулант:

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa:

Липсват данни, поради което не се препоръчва да започнете приложението на Pradaxa, преди да е настъпило времето за следващата доза парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Pradaxa трябва да бъде погълната цяла с вода, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).
- Активно клинично значимо кървене.
- Органична лезия с риск от кървене.
- Спонтанно или фармакологично нарушение на хемостазата.
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта.
- Едновременно приложение с хинидин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане:

Пациенти с повишени чернодробни ензими $> 2 \text{ ULN}$ (горната граница на нормата) са изключени от контролираните клинични изпитвания. Следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация. ALT трябва да бъде измервана като част от стандартните предоперативни изследвания.

Хеморагичен риск:

Препоръчва се строго клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) през целия период на лечение, особено в следните ситуации, които могат да увеличат хеморагичния риск: заболявания, свързани с повишен риск от кървене – например вродени или придобити нарушения в коагулацията; тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти; активно улцерозно стомашно-чревно заболяване; скорошна биопсия или голяма травма; скорошна интракраниална хеморагия или мозъчна, спинална или офталмологична хирургична интервенция; бактериален ендокардит.

Пациенти с умерено бъбречно увреждане имат по-висока експозиция на дабигатран. Съществуват ограничени данни при пациенти $< 50 \text{ kg}$ и при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.2 и 5.2). В тези случаи Pradaxa трябва да се използва с повишено внимание и е необходимо строго наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) в периода на лечение (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция:

При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, появата на епидурални или спинални хематоми, които могат да доведат до дълготрайна или постоянна парализа, не може се изключи при едновременно прилагане на дабигатран и спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция. Рискът от тези редки събития може да бъде по-висок при постоперативна употреба на постоянни епидурални катетри или при едновременното прилагане на други лекарствени продукти, които повлияват хемостазата.

Поради това не се препоръчва употребата на Pradaxa при пациенти, на които е приложена анестезия с постоперативни постоянни епидурални катетри.

Първата доза Pradaxa трябва да се приложи минимум два часа след отстраняване на катетъра. При тези пациенти е необходимо често наблюдение за неврологични признаци и симптоми.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост:

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

Оцветители:

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти:

Не се препоръчва следните лечения да бъдат прилагани едновременно с Pradaxa: нефракционирани хепарини и хепаринови производни, нискомолекулни хепарини (LMWH), фондапаринукс, дезирудин, тромболитични средства, GРIІb/ІІІа рецепторни антагонисти, клопидогрел, тиклопидин, декстран, сулфинпиразон и антагонисти на витамин К. Трябва да се отбележи, че нефракциониран хепарин може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър (вж. точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран:

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

НСПВС: При едновременно приложение на Pradaxa и диклофенак плазмената експозиция и на двата лекарствени продукта остава непроменена, което показва липса на фармакокинетично взаимодействие между дабигатран етексилат и диклофенак. Въпреки това, поради риска от хеморагия, особено при НСПВС с елиминационен полуживот > 12 часа, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.4).

Взаимодействия с транспортери:

Амиодарон: Амиодарон е инхибитор на ефлуксияния транспортен Р-гликопротеин, а дабигатран етексилат е субстрат на този транспортер. Когато Pradaxa се прилага едновременно с амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит ДЕА по същество не се променят. АUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно с около 60% и 50%. Механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон.

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa дневно при пациенти, които приемат едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.2).

Р-гликопротеинови инхибитори:

Необходимо е повишено внимание при употребата на мощни Р-гликопротеинови инхибитори като верапамил, кларитромицин и други. Р-гликопротеиновият инхибитор хинидин е противопоказан (вж. точка 4.3).

Р-гликопротеинови индуктори:

Потенциалните Р-гликопротеинови индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да намалят системната експозиция на дабигатран. Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат тези лекарствени продукти.

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

Стомашно рН:

Пантопразол: При едновременно приложение на Pradaxa и пантопразол, се наблюдава приблизително 30% намаление на площта под кривата на плазмената концентрация във времето за дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и не са наблюдавани ефекти върху хеморагичния риск или ефикасността.

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за употребата на Pradaxa при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с дабигатран етексилат. Pradaxa не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене:

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общо 10 084 пациенти са лекувани в 4 контролирани изпитвания за превенция на ВТЕ с поне една доза от проучвания лекарствен продукт. 5 419 от тях са лекувани със 150 mg или 220 mg Pradaxa дневно, докато 389 са получили дози, по-малки от 150 mg дневно, а 1 168 са получили дози над 220 mg дневно.

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

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

Таблица 1 показва броя (%) на пациентите с хеморагични събития по време на терапевтичната фаза в две основни клинични проучвания за превенция на ВТЕ в зависимост от дозата.

Таблица 1: Хеморагични събития, класифицирани като големи и всякакви хеморагии в основните проучвания за тазобедрено и колянно протезиране

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

Таблица 2 показва нежеланите реакции, групирани по системо-органна класификация (SOC) и по честота с използване на следните категории: много чести (• 1/10), чести (• 1/100, <1/10), нечести (• 1/1 000 <1/100), редки (• 1/10 000, <1/1 000), много редки (< 1/10 000).

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Брой лекувани пациенти	2 737 (100)	2 682 (100)	3 108 (100)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Чести			
Анемия	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Нечести			
Тромбоцитопения	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Съдови нарушения			
Чести			
Хематом	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Травматичен хематом	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Кръвотечение от оперативната рана	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
Нечести			
Хеморагия	5 (0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Нечести			

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Епистаксис	19 (0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Стомашно-чревни нарушения			
	Чести		
Стомашно-чревна хеморагия	33 (1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Нечести		
Ректална хеморагия	12 (0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Хемороидална хеморагия	4 (0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Хепато-билиарни нарушения			
	Нечести		
Повишение на аланин аминотрансферазата	18 (0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Повишение на аспарат аминотрансферазата	9 (0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Абнормна чернодробна функция / Отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	6 (0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Повишени чернодробни ензими	4 (0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Хипербилирубинемия	4 (0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Повишени трансминази	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Чести		
Хеморагия на кожата	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			
	Нечести		
Хемартроза	9 (0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
	Чести		
Хематурия	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Нечести		
Хеморагия на мястото на инжекция	21 (0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Кървав секрет	2 (0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	2 (0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)
Изследвания			
	Чести		
Понижение на хемоглобина	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Нечести		
Понижение на хематокрита	0 (0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
	Чести		
Секреция от оперативната рана	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Постоперативна анемия	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Постпроцедурен хематом	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Постпроцедурна хеморагия	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Постпроцедурна секреция	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Хирургически и медицински интервенции			
	Нечести		
Постпроцедурен дренаж	11 (0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Дренаж на оперативната рана	1 (0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Освен горепосочените данни за ALT, следните лабораторни биохимични данни са изследвани във фаза III проучвания, както е представено в Таблица 3.

Таблица 3: Данни от лабораторните биохимични изследвания на ALT

	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
3 x ULN (горната граница на нормата) обща честота на повишение на аланин аминотрансфераза	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Предозиране

Няма антидот на дабигатран. Дози на дабигатран етексилат, надхвърлящи препоръчаните дози, излагат пациента на повишен риск от хеморагия. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да бъде преустановено, а източникът на кръвене – проучен. Тъй като дабигатран се екскретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Трябва да се обсъди започването на подходящо лечение, например хирургична хемостаза или трансфузия на пряснозамразена плазма.

Дабигатран може да бъде диализиран. Няма клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07

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

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

In-vivo и *ex-vivo* проучвания при животни демонстрират антитромбозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат

след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания.

Стационарната пикова плазмена концентрация (след 3 ден) на дабигатран, измерена 2-4 часа след прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, се очаква да бъде около 270 ng/ml, с очаквани граници 80-460 ng/ml. Средната концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (24 часа след последната доза дабигатран от 220 mg), се очаква да бъде около 40 ng/ml в границите 10-90 ng/ml.

Етническа принадлежност:

Повече от 99% от данните за ефикасност и безопасност са получени при хора от европейската раса.

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

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

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

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

Резултатите от двете изпитвания показват, че антитромбозния ефект на Pradaxa 220 mg и 150 mg не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 4). По-добри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин.

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

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

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

Данните за голям VTE и смъртността поради VTE са хомогенни по отношение на първичните крайни точки за ефикасност и са показани в Таблица 4.

Данните за общата смъртност поради VTE и за смъртността поради всякакви причини са показани в Таблица 5.

Данните за установените големи хеморагични инциденти са показани в Таблица 6 по-долу.

Таблица 4: Анализ на случаите на голям ВТЕ и смъртност поради ВТЕ през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

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

Таблица 5: Анализ на общата смъртност поради ВТЕ и на смъртността поради всякакви причини през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

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

Таблица 6: Големи хеморагични събития в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция:

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

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

Разпределение:

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

C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето са пропорционални на дозата. Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден краен полуживот 12-14 часа при здрави доброволци и 14-17 часа при пациенти, подложени на голяма ортопедична операция. Полуживотът е независим от дозата.

Метаболизъм и елиминиране:

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

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

Специални популации:

Бъбречна недостатъчност:

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

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

Пациенти в старческа възраст:

Специфични фармакокинетични изследвания при пациенти в старческа възраст показват покачване от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Популационни фармакокинетични проучвания оценяват фармакокинетиката на дабигатран след прилагане на многократни дози при пациенти (до 88 години). Наблюдаваното покачване на експозицията на дабигатран корелира със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробна недостатъчност:

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

Телесно тегло:

Популационни фармакокинетични проучвания оценяват фармакокинетиката на дабигатран при пациенти с телесно тегло от 48 до 120 kg. Телесното тегло оказва незначителен ефект върху плазмения клирънс на дабигатран, което води до по-висока експозиция при пациенти с ниско телесно тегло (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол:

Експозицията на активното вещество при пациенти от женски пол е около 40% до 50% по-висока, отколкото при пациенти от мъжки пол, но не се препоръчва корекция на дозата.

Етническа принадлежност:

Фармакокинетиката на дабигатран е изследвана при доброволци от европейската раса и при японци след еднократна и многократни дози. Етническата принадлежност не засяга фармакокинетиката на дабигатран по клинично значим начин. Няма фармакокинетични данни при пациенти от черната раса.

Фармакокинетични взаимодействия:

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

Експозицията на дабигатран при здрави доброволци е нараснала със 60% в присъствието на амиодарон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

Все още няма завършени проучвания за карциногенен потенциал при дабигатран.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

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

Капсулна обвивка

- Карагенан
- Калиев хлорид
- Титанов диоксид
- Индиго кармин (E132)
- Сънсет жълто (E110)
- Хипромелоза
- Пречистена вода

Черно печатно мастило

- Шеллак
- N-бутилов алкохол
- Изопропилов алкохол
- Индустриален метилиран спирт
- Черен железен оксид (E172)
- Пречистена вода
- Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка: 3 години

След отваряне на бутилката продуктът трябва да се използва до 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

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

Бутилка:

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

затворена.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка, съдържаща 1, 3, или 6 блистерни ленти (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) в перфорирани алуминиеви еднодозови блистери. Блистерът се състои от алуминиево фолио от горната страна, обвито с кополимери на поливинилхлоридвинилацетат акрилат (PVACAC) в контакт с продукта и алуминиево фолио от долната страна, обвито с поливинилхлорид (PVC) в контакт с продукта.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

18 March 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg, твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: всяка твърда капсула съдържа 3 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Превенция на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти след планово протезиране на колянна става:

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

Превенция на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при пациенти след планово протезиране на тазобедрена става:

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

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

Специални популации от пациенти:

Бъбречно увреждане:

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

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

След колянното протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След тазобедрено протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28 – 35 дни.

Пациенти в старческа възраст:

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

След колянното протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След тазобедрено протезиране лечението трябва да бъде започнато перорално, в рамките на 1 – 4 часа след приключване на операцията, с една капсула, след което продължава с 2 капсули веднъж дневно за общо 28 – 35 дни.

Чернодробно увреждане:

Пациенти с чернодробни ензими повишени > 2 горната граница на нормата (ULN), са изключени от клиничните изпитвания. Следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2). ALT трябва да бъде измервана като част от стандартните предоперативни изследвания (вж. точка 4.4).

Телесно тегло:

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

Пациенти с повишен риск от кървене след операция:

Пациенти с повишен риск от кървене или пациенти с риск от свръхекспозиция, особено пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min), трябва да бъдат лекувани с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.1).

Деца и юноши:

Липсва опит при деца и юноши.

Не се препоръчва употребата на Pradaxa при пациенти под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Едновременна употреба на Pradaxa и амиодарон:

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa дневно при пациенти, които получават

едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.5).

Преминаване от лечение с PRADAXA към парентерален антикоагулант:

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

Преминаване от лечение с парентерален антикоагулант към Pradaxa:

Липсват данни, поради което не се препоръчва да започнете приложението на Pradaxa преди да е настъпило времето за следващата доза парентерален антикоагулант (вж. точка 4.5).

Pradaxa трябва да бъде погълната цяла със вода, с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).
- Активно клинично значимо кървене.
- Органна лезия с риск от кървене.
- Спонтанно или фармакологично нарушение на хемостазата.
- Чернодробно увреждане или чернодробно заболяване, за което се очаква да има отражение върху преживяемостта.
- Едновременно приложение с хинидин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане:

Пациенти с повишени чернодробни ензими $> 2 \text{ ULN}$ (горната граница на нормата) са изключени от контролираните клинични изпитвания. Следователно, употребата на Pradaxa не се препоръчва в тази популация. ALT трябва да бъде измервана като част от стандартните предоперативни изследвания.

Хеморагичен риск:

Препоръчва се строго клинично наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) през целия период на лечение, особено в следните ситуации, които могат да увеличат хеморагичния риск: заболявания, свързани с повишен риск от кървене - например вродени или придобити нарушения в коагулацията; тромбоцитопения или функционални тромбоцитни дефекти; активно улцерозно стомашно-чревно заболяване; скорошна биопсия или голяма травма; скорошна интракраниална хеморагия или мозъчна, спинална или офталмологична хирургична интервенция; бактериален ендокардит.

Пациенти с умерено бъбречно увреждане имат по-висока експозиция на дабигатран. Съществуват ограничени данни при пациенти $< 50 \text{ kg}$ и при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.2 и 5.2). В тези случаи Pradaxa трябва да се използва с повишено внимание и е необходимо строго наблюдение (търсене на признаци на кървене или анемия) в периода на лечение (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

Спинална анестезия/епидурална анестезия/лумбална пункция:

При пациенти, подложени на голяма ортопедична операция, появата на епидурални или спинални хематоми, които могат да доведат до дълготрайна или постоянна парализа, не може се изключи при едновременно прилагане на дабигатран и спинална/епидурална анестезия или лумбална пункция. Рискът от тези редки събития може да бъде по-висок при постоперативна употреба на постоянни епидурални катетри или при едновременното прилагане на други лекарствени продукти, които повлияват хемостазата.

Поради това не се препоръчва употребата на Pradaxa при пациенти, на които е приложена анестезия с постоперативни постоянни епидурални катетри.

Първата доза Pradaxa трябва да се приложи минимум два часа след отстраняване на катетъра. При тези пациенти е необходимо често наблюдение за неврологични признаци и симптоми.

Операция при фрактура на шийката на бедрената кост:

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

Оцветители:

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти:

Не се препоръчва следните лечения да бъдат прилагани едновременно с Pradaxa: нефракционирани хепарини и хепаринови производни, нискомолекулни хепарини (LMWH), фондапаринукс, дезирудин, тромболитични средства, GPIIb/IIIa рецепторни антагонисти, клопидогрел, тиклопидин, декстран, сулфинпиразон и антагонисти на витамин К. Трябва да се отбележи, че нефракциониран хепарин може да се прилага в дози, необходими за поддържане на проходимостта на централен венозен или артериален катетър (вж. точки 4.2 и 4.4).

Взаимодействия, свързани с метаболитния профил на дабигатран етексилат и дабигатран:

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

НСПВС: При едновременно приложение на Pradaxa и диклофенак плазмената експозиция и на двата лекарствени продукта остава непроменена, което показва липса на фармакокинетично взаимодействие между дабигатран етексилат и диклофенак. Въпреки това, поради риска от хеморагия, особено при НСПВС с елиминационен полуживот > 12 часа, се препоръчва внимателно наблюдение за признаци на кървене (вж. точка 4.4).

Взаимодействия с транспортери:

Амиодарон: Амиодарон е инхибитор на ефлуксияния транспортен Р-гликопротеин, а дабигатран етексилат е субстрат на този транспортер. Когато Pradaxa се прилага едновременно с амиодарон, степента и скоростта на абсорбция на амиодарон и на активния му метаболит ДЕА по същество не се променят. АUC и C_{max} на дабигатран нарастват съответно с около 60% и 50%. Механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. Поради дългия полуживот на амиодарон възможността за лекарствени взаимодействия може да съществува седмици след прекратяване на лечението с амиодарон.

Дозата трябва да бъде намалена на 150 mg Pradaxa дневно при пациенти, които приемат едновременно дабигатран етексилат и амиодарон (вж. точка 4.2).

Р-гликопротеинови инхибитори:

Необходимо е повишено внимание при употребата на мощни Р-гликопротеинови инхибитори като верапамил, кларитромицин и други. Р-гликопротеиновият инхибитор хинидин е противопоказан (вж. точка 4.3).

Р-гликопротеинови индуктори:

Потенциалните Р-гликопротеинови индуктори като рифампицин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат да намалят системната експозиция на дабигатран. Препоръчва се повишено внимание, когато се прилагат тези лекарствени продукти.

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

Стомашно рН:

Пантопразол: При едновременно приложение на Pradaxa и пантопразол, се наблюдава приблизително 30% намаление на площта под кривата на плазмената концентрация във времето за дабигатран. Пантопразол и други инхибитори на протонната помпа са прилагани едновременно с Pradaxa в клинични проучвания и не са наблюдавани ефекти върху хеморагичния риск или ефикасността.

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достатъчно данни за употребата на Pradaxa при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Жени с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на лечението с дабигатран етексилат. Pradaxa не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене:

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общо 10 084 пациенти са лекувани в 4 контролирани изпитвания за превенция на ВТЕ с поне една доза от проучвания лекарствен продукт. 5 419 от тях са лекувани със 150 mg или 220 mg Pradaxa дневно, докато 389 са получили дози, по-малки от 150 mg дневно, а 1 168 са получили дози над 220 mg дневно.

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

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

Таблица 1 показва броя (%) на пациентите с хеморагични събития по време на терапевтичната фаза в две основни клинични проучвания за превенция на ВТЕ в зависимост от дозата.

Таблица 1: Хеморагични събития, класифицирани като големи и всякакви хеморагии в основните проучвания за тазобедрено и колянно протезиране

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

Таблица 2 показва нежеланите реакции, групирани по системо-органна класификация (SOC) и по честота с използване на следните категории: много чести (• 1/10), чести (• 1/100, <1/10), нечести (• 1/1 000 <1/100), редки (• 1/10 000, <1/1 000), много редки (< 1/10 000).

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Брой лекувани пациенти	2 737 (100)	2 682 (100)	3 108 (100)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Чести			
Анемия	110 (4,0)	117 (4,4)	141 (4,5)
Нечести			
Тромбоцитопения	5 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Съдови нарушения			
Чести			
Хематом	38 (1,4)	37 (1,4)	55 (1,8)
Травматичен хематом	37 (1,4)	41 (1,5)	51 (1,6)
Кръвотечение от оперативната рана	35 (1,3)	28 (1,0)	31 (1,0)
Нечести			
Хеморагия	5(0,2)	18 (0,7)	21 (0,7)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Нечести			

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Епистаксис	19(0,7)	15 (0,6)	13 (0,4)
Стомашно-чревни нарушения			
	Чести		
Стомашно-чревна хеморагия	33(1,2)	17 (0,6)	20 (0,6)
	Нечести		
Ректална хеморагия	12(0,4)	15 (0,6)	5 (0,2)
Хемороидална хеморагия	4(0,2)	8 (0,3)	2 (0,1)
Хепато-билиарни нарушения			
	Нечести		
Повишение на аланин аминотрансферазата	18(0,7)	7 (0,3)	28 (0,9)
Повишение на аспарат аминотрансферазата	9(0,3)	5 (0,2)	15 (0,5)
Абнормна чернодробна функция / Отклонения в показателите на чернодробните функционални тестове	6(0,2)	10 (0,4)	7 (0,2)
Повишени чернодробни ензими	4(0,2)	5 (0,2)	11 (0,4)
Хипербилирубинемия	4(0,1)	3 (0,1)	4 (0,1)
Повишени трансминази	0(0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
	Чести		
Хеморагия на кожата	45 (1,6)	57 (2,1)	61 (2,0)
Нарушения на мускулно-скелетната система, и съединителната тъкан и костите			
	Нечести		
Хемартроза	9(0,3)	7 (0,3)	17 (0,6)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
	Чести		
Хематурия	38 (1,4)	33 (1,4)	25 (0,8)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Нечести		
Хеморагия на мястото на инжекция	21(0,8)	19 (0,7)	27 (0,9)
Кървав секрет	2(0,1)	6 (0,2)	6 (0,2)
Хеморагия на мястото на поставяне на катетъра	2(0,1)	1 (0,0)	7 (0,2)
Изследвания			
	Чести		
Понижение на хемоглобина	45 (1,6)	35 (1,3)	74 (2,4)
	Нечести		
Понижение на хематокрита	0(0,0)	6 (0,2)	4 (0,1)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
	Чести		
Секреция от оперативната рана	130 (4,8)	130 (4,9)	93 (3,0)
Постоперативна анемия	99 (3,6)	87 (3,2)	120 (3,7)
Постпроцедурен хематом	66 (2,4)	45 (1,7)	78 (2,5)

SOC / Предпочитан термин	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
Постпроцедурна хеморагия	37 (1,4)	54 (2,0)	56 (1,8)
Постпроцедурна секреция	31 (1,1)	34 (1,3)	31 (1,0)
Хирургически и медицински интервенции			
	Нечести		
Постпроцедурен дренаж	11(0,4)	13 (0,5)	16 (0,5)
Дренаж на оперативната рана	1(0,0)	4 (0,2)	2 (0,1)

Освен горепосочените данни за ALT, следните лабораторни биохимични данни са изследвани във фаза III проучвания, както е представено в Таблица 3.

Таблица 3: Данни от лабораторните биохимични изследвания на ALT

	Дабигатран етексилат 150 mg N (%)	Дабигатран етексилат 220 mg N (%)	Еноксапарин N (%)
3 x ULN (горната граница на нормата) обща честота на повишение на аланин аминотрансфераза	68 (2,5)	58 (2,2)	95 (3,5)

4.9 Предозиране

Няма антидот на дабигатран. Дози на дабигатран етексилат, надхвърлящи препоръчаните дози, излагат пациента на повишен риск от хеморагия. В случай на хеморагични усложнения лечението трябва да бъде преустановено, а източникът на кръвене - проучен. Тъй като дабигатран се ескретира предимно чрез бъбреците, трябва да се поддържа достатъчна диуреза. Трябва да се обърне внимание на започването на подходящо лечение, например хирургична хемостаза или трансфузия на пряснозамразена плазма.

Дабигатран може да бъде диализиран. Няма клиничен опит, демонстриращ ползата от този подход в клинични проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: директни тромбинови инхибитори, АТС код: B01AE07

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

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

In-vivo и *ex-vivo* проучвания при животни демонстрират антитромбозна ефикасност и антикоагулантна активност на дабигатран след интравенозно приложение и на дабигатран етексилат

след перорално приложение при различни животински експериментални модели на тромбоза.

Съществува отчетлива корелация между плазмената концентрация на дабигатран и степента на антикоагулантния ефект, базирано на фаза II проучвания.

Стационарната пикова плазмена концентрация (след 3 ден) на дабигатран, измерена 2-4 часа след прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, се очаква да бъде около 270 ng/ml, с очаквани граници 80-460 ng/ml. Средната концентрация на дабигатран, измерена в края на дозовия интервал (24 часа след последната доза дабигатран от 220 mg), се очаква да бъде около 40 ng/ml в границите 10-90 ng/ml.

Етническа принадлежност:

Повече от 99% от данните за ефикасност и безопасност са получени при хора от европейската раса.

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

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

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

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

Резултатите от двете изпитвания показват, че антитромбозния ефект на Pradaxa 220 mg и 150 mg не отстъпва статистически на еноксапарин по отношение на общия VTE и общата смъртност. Крайният резултат за случаите на голям VTE и смъртност поради VTE при доза 150 mg е малко по-лош, отколкото при еноксапарин (таблица 4). По-добри резултати се наблюдават при доза 220 mg, където крайният резултат за голям VTE е малко по-добър, отколкото при еноксапарин.

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

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

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

Данните за голям VTE и смъртността поради VTE са хомогенни по отношение на първичните крайни точки за ефикасност и са показани в Таблица 4.

Данните за общата смъртност поради VTE и за смъртността поради всякакви причини са показани в Таблица 5.

Данните за установените големи хеморагични инциденти са показани в Таблица 6 по-долу.

Таблица 4: Анализ на случаите на голям ВТЕ и смъртност поради ВТЕ през терапевтичната фаза на проучванията RE-MODEL и RE-NOVATE при ортопедични операции

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

Таблица 5: Анализ на общата смъртност поради ВТЕ и на смъртността поради всякакви причини през терапевтичната фаза на проучванията RE-NOVATE и RE-MODEL при ортопедични операции

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

Таблица 6: Големи хеморагични събития в зависимост от лечението в проучвания RE-MODEL и RE-NOVATE, представени поотделно

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция:

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

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

Разпределение:

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

C_{max} и площта под кривата на плазмената концентрация във времето са пропорционални на дозата. Плазмените концентрации на дабигатран показват биекспоненциален спад със среден краен полуживот 12-14 часа при здрави доброволци и 14-17 часа при пациенти, подложени на голяма ортопедична хирургия. Полуживотът е независим от дозата.

Метаболизъм и елиминиране:

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

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

Специални популации:

Бъбречна недостатъчност:

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

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

Пациенти в старческа възраст:

Специфични фармакокинетични изследвания при пациенти в старческа възраст показват покачване от 40 до 60% на AUC и повече от 25% на C_{max} в сравнение с млади пациенти. Популационни фармакокинетични проучвания оценяват фармакокинетиката на дабигатран след прилагане на многократни дози при пациенти (до 88 години). Наблюдаваното покачване на експозицията на дабигатран корелира със свързаното с възрастта намаляване на креатининовия клирънс (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробна недостатъчност:

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

Телесно тегло:

Популационни фармакокинетични проучвания оценяват фармакокинетиката на дабигатран при пациенти с телесно тегло от 48 до 120 kg. Телесното тегло оказва незначителен ефект върху плазмения клирънс на дабигатран, което води до по-висока експозиция при пациенти с ниско телесно тегло (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол:

Експозицията на активното вещество при пациенти от женски пол е около 40% до 50% по-висока, отколкото при пациенти от мъжки пол, но не се препоръчва корекция на дозата.

Етническа принадлежност:

Фармакокинетиката на дабигатран е изследвана при доброволци от европейската раса и при японци след еднократна и многократни дози. Етническата принадлежност не засяга фармакокинетиката на дабигатран по клинично значим начин. Няма фармакокинетични данни при пациенти от черната раса.

Фармакокинетични взаимодействия:

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

Експозицията на дабигатран при здрави доброволци е нараснала със 60% в присъствието на амиодарон.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

които са токсични за майките (доза, съответстваща на 4 пъти по-високо ниво на плазмена експозиция от наблюдаваното при пациенти).

Все още няма завършени проучвания за карциногенен потенциал при дабигатран.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

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

Капсулна обвивка

- Карагенан
- Калиев хлорид
- Титанов диоксид
- Индиго кармин (E132)
- Сънсет жълто (E110)
- Хипромелоза
- Пречистена вода

Черно печатно мастило

- Шеллак
- N-бутилов алкохол
- Изопропилов алкохол
- Индустриален метилиран спирт
- Черен железен оксид (E172)
- Пречистена вода
- Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистер и бутилка: 3 години

След отваряне на бутилката продуктът трябва да се използва до 30 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер:

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

Бутилка:

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

затворена.

6.5 Данни за опаковката

Картонена опаковка, съдържаща 1, 3, или 6 блистерни ленти (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) в перфорирани алуминиеви еднодозови блистери. Блистерът се състои от алуминиево фолио от горната страна, обвито с кополимери на поливинилхлоридвинилацетат акрилат (PVACAC) в контакт с продукта и алуминиево фолио от долната страна, обвито с поливинилхлорид (PVC) в контакт с продукта.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

- Капачката се отваря чрез натискане и завъртане.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008

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

18 March 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за проследяване на лекарствената безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури система за проследяване на лекарствената безопасност, както е описано във версия 5.0 от дата 09 октомври 2008, представена в Модул 1.8.1 на Заявлението за разрешаване за употреба, която е в сила и функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

Притежателят на разрешението за употреба поема задължението да проведе проучванията и допълнителни дейности по отношение на лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за проследяване на лекарствената безопасност, както е съгласувано във версия 01 от дата 11 януари 2007 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2 от Заявлението за разрешаване за употреба и всички последващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Според указанията на СНМР за Системи за управление на риска, при лекарствени продукти за хуманна употреба актуализираният ПУР трябва да бъде представен едновременно със следващия периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Актуализиран ПУР трябва да бъде представен допълнително

- когато се получи нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за проследяване на лекарствената безопасност или действията за минимизиране на риска.
- в рамките на 60 дни от получаване на информация за важно събитие (за лекарствената безопасност или минимизирането на риска).
- при поискване от ЕМЕА.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР за 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Да не се сдъвква.
Преди употреба прочетете листовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 75 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР за 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 твърди капсули
30 x 1 твърди капсули
60 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Да не се сдъвква.
Преди употреба прочетете листовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете отзад

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

👉 Отлепете отзад

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 75 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Да не се сдъвква.
Преди употреба прочетете листовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}
След отваряне продуктът трябва да се използва до 30 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 75 mg (приложимо за картонената опаковка, не е приложима за етикета на бутилката)

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА за 110 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pradaxa 110 mg твърди капсули
Дабигатран етексилат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа сънсет жълто (E110) (за повече информация вижте листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Да не се сдъвква.
Преди употреба прочетете листовка.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}
След отваряне продуктът трябва да се използва до 30 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/442/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Pradaxa 110 mg (приложимо за картонената опаковка, не е приложима за етикета на бутилката)

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Pradaxa 75 mg твърди капсули
Pradaxa 110 mg твърди капсули
дабигатран етексилат (dabigatran etexilate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Pradaxa и за какво се използва
2. Преди да приемете Pradaxa
3. Как да приемате Pradaxa
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pradaxa
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА PRADAXA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Какво представлява Pradaxa:

Pradaxa е лекарствен продукт, което се използва за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци. Той блокира действието на вещество в организма, което участва в образуването на кръвни съсиреци.

За какво се използва Pradaxa:

Pradaxa се използва за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци във вените след протезиране на колянна или тазобедрена става.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ PRADAXA

НЕ приемайте Pradaxa

- ако сте алергични към дабигатран етексилат, дабигатран или някоя от останалите съставки на Pradaxa
- ако имате силно понижена бъбречна функция.
- ако в момента имате кръвоизлив.
- ако имате заболяване на орган в тялото, което създава риск от тежък кръвоизлив.
- ако при Вас е налице повишена тенденция към кръвоизливи, която може да бъде вродена, с неизвестен произход или причинена от други лекарства.
- ако имате силно понижена чернодробна функция или чернодробно заболяване, което е възможно да причини смърт.
- ако приемате хинидин – лекарство за лечение на нарушен сърдечен ритъм.

Обърнете специално внимание при употребата на Pradaxa

Информирайте Вашия лекар, ако имате или сте имали някакви болестни състояния или заболявания, особено което и да е от включените в следния списък:

- ако имате чернодробно заболяване, което е свързано с промени в кръвните тестове, употребата на Pradaxa не се препоръчва.
- Ако при Вас е налице повишен риск от кървене, какъвто може да бъде случаят в следните ситуации:
 - ако хирургично Ви е взета проба от телесна тъкан за изследване (биопсия) в последните месеци.
 - ако сте имали сериозно нараняване (например костна фрактура, нараняване на главата или каквото и да е нараняване, изискващо хирургично лечение).
 - ако сте подложени на лечение, което може да повиши риска от кървене.
 - ако приемате противовъзпалителни лекарствени продукти.
 - ако имате инфекция на сърцето (бактериален ендокардит).
 - ако имате умерено нарушена бъбречна функция.
 - Pradaxa не трябва да се използва при деца.
- ако имате поставена тръбичка (катетри) в гърба:
Във Вашия гръб може да бъде поставена тръбичка, например за анестезия или за облекчаване на болката по време на или след операцията. Ако Ви е предписан Pradaxa след отстраняване на катетъра, Вашият лекар трябва да Ви изследва периодично.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Например:

- лекарства за разреждане на кръвта (напр. варфарин, хепарин)
 - нестероидни противовъзпалителни средства
 - жълт кантарион, рифампицин, верапамил, кларитромицин
 - амиодарон
- Ако приемате лекарствени продукти, съдържащи амиодарон, трябва да бъдете лекувани с намалена доза от 150 mg Pradaxa.

Прием на Pradaxa с храни и напитки

Pradaxa може да бъде приеман със или без храна.

Бременност и кърмене

Ефектите на Pradaxa върху бременността и новороденото дете не са известни. Вие не трябва да приемате Pradaxa, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви каже, че е безопасно да го правите. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да избягвате забременяване, докато приемате Pradaxa.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Pradaxa.

Шофиране и работа с машини

Ефектът на Pradaxa върху способността за шофиране и работа с машини не е известен. Вашият лекар ще Ви каже кога можете да започнете да шофирате.

Важна информация относно някои от съставките на Pradaxa

Pradaxa твърди капсули съдържа оцветител, наречен сънсет жълто, който може да причини алергични реакции.

3 КАК ДА ПРИЕМАТЕ PRADAXA

Когато изваждате Pradaxa капсули от блистерната опаковка, моля спазвайте следните указания

- извадете капсулите чрез отлепване на задното фолио на блистерната карта.
- не изваждайте капсулите през блистерното фолио.
- не отлепвайте блистерното фолио предварително, преди да се наложи да приемете капсулата.

Когато изваждате Pradaxa капсули от бутилката, моля спазвайте следните указания

- натиснете и завъртете, за да отворите бутилката.

Обикновено препоръчаната доза Pradaxa е 220 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 110 mg).

Ако бъбречната Ви функция е намалена повече от половината или сте на възраст 75 години или повече, препоръчаната доза е 150 mg веднъж дневно (приети като две капсули от 75 mg).

След протезиране на колянната става:

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 10 дни.

След протезиране на тазобедрената става:

Трябва да започнете лечението с Pradaxa в рамките на 1-4 часа след приключване на операцията с прием на една капсула. След това Вие трябва да приемате 2 капсули веднъж дневно за общо 28-35 дни.

И при двата вида протезиране не трябва да се започва лечение, ако се наблюдава кървене от мястото на операцията. Ако лечението не може да бъде започнато в деня след операцията, дозирането трябва да започне с 2 капсули веднъж дневно.

Винаги приемайте Pradaxa точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Капсулата трябва да се приема чрез поглъщане с вода. Тя не трябва да се сдъвква.

Преминаване от лечение с Pradaxa към лечение с антикоагулант, приложен инжекционно

Не започвайте лечение с инжекционен антикоагулант (например хепарин) в рамките на 24 часа след приема на последната доза Pradaxa.

Преминаване от лечение с инжекционно приложен антикоагулант към лечение с Pradaxa

Преустановете инжекционното лечение и след това започнете приема на Pradaxa по времето, когато би трябвало да се постави следващата инжекция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Pradaxa

Ако приемете повече от необходимата доза Pradaxa, Вие сте изложени на повишен риск от кръвоизлив. Вашият лекар може да проведе кръвен тест, за да определи риска от кървене. Информирайте възможно най-скоро Вашият лекар, ако приемете по-голяма от предписаната доза Pradaxa. Ако се появи кървене, може да се наложи хирургично лечение или лечение с кръвопреливане.

Ако сте пропуснали да приемете Pradaxa

Продължете да приемете Вашите оставащи дневни дози Pradaxa по същото време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Pradaxa

Не спирайте приема на Pradaxa, преди да се консултирате най-напред с Вашия лекар, тъй като рискът от образуване на кръвен съсирек във вена може да бъде по-висок, ако спрете лечението по-рано.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Pradaxa може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тъй като лекарството действа върху процеса на кръвосъсирване, повечето нежелани реакции са свързани с прояви като образуване на синини или кръвене.

Въпреки че се съобщава рядко при клинични проучвания, може да настъпи голямо или тежко кръвене, което независимо от мястото на възникване, може да доведе до инвалидизиране, животозаставащо състояние или дори смърт.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу, като са групирани по това колко често се появяват:

При употребата на Pradaxa са известни следните чести и нечести нежелани лекарствени реакции:

Чести нежеланите лекарствени реакции (възникващи при 1 до 10 пациенти на 100):

- намаляване на броя на червените кръвни клетки
- образуване на кръвонасядане
- кръвотечение от рана
- понижен хемоглобин в кръвта (вещество в червените кръвни клетки)
- секрция от раната (отделяне на секрет от оперативната рана)
- образуване на синини след операцията
- кръвене след операцията
- намаляване на броя на червените кръвни клетки след операцията
- образуване на синини вследствие на нараняване
- отделяне на малко количество течност от разреза, направен за целите на оперативна процедура
- наличие на кръв в урината при лабораторно тестване

Нечести нежеланите лекарствени реакции (възникващи при 1 до 10 пациенти на 1 000):

- кръвотечение
- кръвоизлив в ставите
- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта
- кръвене от носа
- кръвене в стомаха или червата
- кръвене от хемороиди
- кръвене в ректума
- кръв в урината, която оцветява урината в розово или червено
- кръвоизлив под кожата
- кръвавооцветен секрет от мястото на поставяне на катетъра във вената
- кръвене от мястото на поставяне на катетъра във вената
- кръв в изпражненията, установена чрез лабораторни тестове
- пропорционално намаляване на червените кръвни клетки
- кръвене от оперативния разрез
- отклонения в чернодробните функционални тестове

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ PRADAHA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Pradaha след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

Бутилка: След отваряне продуктът трябва да се употреби до 30 дни. Съхранявайте бутилката плътно затворена. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Pradaha

Активното вещество е дабигатран, който се прилага под формата на 75 mg или 110 mg дабигатран етексилат (като мезилат).

Другите съставки са винена киселина, арабска гума, хипромелоза, диметикон 350, талк и хидроксипропилцелулоза.

Капсулната обвивка съдържа екстракт от червени морски водорасли, калиев хлорид, титанов диоксид, индиго кармин, сънсет жълто, хипромелоза и пречистена вода.

Черното мастило за отпечатване съдържа шеллак, N-бутилов алкохол, изопропилов алкохол, индустриален метилиран спирт, черен железен оксид, пречистена вода и пропиленгликол.

Как изглежда Pradaha и какво съдържа опаковката

Pradaha е твърда капсула.

Pradaha 75 mg твърди капсули имат светлосиня непрозрачна капачка и кремаво непрозрачно тяло. Логото на компанията Boehringer Ingelheim е отпечатано на капачката, а на тялото на капсулата е отпечатан код "R75".

Pradaha 110 mg твърди капсули имат светлосиня непрозрачна капачка и кремаво непрозрачно тяло. Логото на компанията Boehringer Ingelheim е отпечатано на капачката, а на тялото на капсулата е отпечатан код "R75".

Pradaha 75 mg и 110 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 10 x 1, 30 x 1, или 60 x 1 капсули в алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.

Pradaha 75 mg и 110 mg твърди капсули се предлагат също в пропиленови (пластмасови) бутилки с 60 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм Фарма ГмбХ
Тел: +359 2 958 79 98

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma Fióktelep
Tel: +36 1 299 8900

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

România

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Reprezentanța din România
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 240 068

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Atstovybė Lietuvoje
Tel: +370 37 473922

Дата на последно одобрение на листовката

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