Skrócona informacja o leku Pradaxa

Nazwa produktu leczniczego, dawka i postać farmaceutyczna: Pradaxa 110 mg, 150 mg, kapsułki twarde. Każda kapsułka, twarda zawiera 110 mg lub 150 mg eteksylanu dabigatranu (w postaci mezylanu). Kapsułki z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 1, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się wydrukowany symbol firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie napis "R110". Kapsułki z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i białym, nieprzezroczystym korpusem rozmiaru 0, wypełnione żółtawymi peletkami. Na wieczku znajduje się nadrukowane logo firmy Boehringer Ingelheim, na korpusie kod „R150". **Wskazania do stosowania:** Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAF - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥75 lat; niewydolność serca ≥ II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynników ryzyka *(zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków).* Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP) Zalecane dawki produktu leczniczego Pradaxa we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 1. Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP

	Zalecenia dotyczące dawkowania
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF z jednym lub więcej czynników ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)	300 mg produktu leczniczego Pradaxa w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg produktu leczniczego Pradaxa w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
Zalecane zmniejszenie dawki	
Pacjenci w wieku ≥80 lat	dobowa dawka produktu Pradaxa 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	
Zmniejszenie dawki do rozważenia	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień.
Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

W prewencji ZŻG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych. Więcej informacji patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. W przypadku nietolerancji produktu leczniczego Pradaxa, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZŻG/ZP. *Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia produktem Pradaxa* U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

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

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

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

Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) jest metoda Cockcroft-Gault. *Czas stosowania* Czas stosowania produktu leczniczego Pradaxa we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP przedstawiono w tabeli 2. Tabela 2: Czas stosowania w przypadku zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG/ZP

Wskazanie	**Czas stosowania**
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZŻG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

Pominięcie dawki Pominiętą dawkę produktu Pradaxa można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki. *Przerwanie stosowania produktu leczniczego Pradaxa* Nie należy przerywać leczenia produktem leczniczym Pradaxa bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność (patrz punkt Działania niepożądane). *Zmiana leczenia* Z produktu leczniczego Pradaxa na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo: Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Pradaxa zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo. Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Pradaxa: Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Pradaxa od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH – Unfractionated Heparin). Z produktu Pradaxa na antagonistę witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists): Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Pradaxa,
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Pradaxa.

Pradaxa może mieć wpływ na wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem Pradaxa na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością. Z leczenia VKA na produkt leczniczy Pradaxa: Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie produktu leczniczego Pradaxa należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie < 2,0. *Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)* Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu leczniczego Pradaxa podczas kardiowersji. *Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)* Brak dostępnych danych dla leczenia produktem Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę. Ablację cewnikową można przeprowadzać u pacjentów stosujących leczenie produktem Pradaxa 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerwania leczenia produktem Pradaxa. *Przezskórna interwencja wieńcowa z implantacją stentów (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)* Po osiągnięciu hemostazy produkt leczniczy Pradaxa można stosować w skojarzeniu z leczeniem przeciwpłytkowym u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków po przezskórnej interwencji wieńcowej z implantacją stentów. *Szczególne grupy pacjentów Pacjenci w podeszłym wieku* Modyfikacja dawki w tej populacji, patrz tabela 1 powyżej. *Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia* Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta (patrz tabela 1 powyżej). Test krzepliwości (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana zmniejszona dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu. U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć zmniejszenie dawki, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz tabela 1 powyżej oraz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Zaburzenia czynności nerek* Stosowanie produktu leczniczego Pradaxa u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCL) < 30 mL/min) jest przeciwwskazane (patrz punkt Przeciwwskazania). Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 50 - ≤80 jest mL/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30 - 50 mL/min) zalecana dawka produktu Pradaxa również wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Pradaxa do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne. *Stosowanie produktu Pradaxa ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem* Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów przyjmujących jednocześnie werapamil (patrz tabela 1 powyżej oraz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W takim przypadku produkt Pradaxa i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie. *Masa ciała* Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę, jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Płeć* Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć. *Dzieci i młodzież* Produkt Pradaxa nie ma istotnego zastosowania w populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z NVAF. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pradaxa we wskazaniu ZŻG/ZP u dzieci w okresie od narodzin do wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane opisano w punkcie Działania niepożądane, lecz podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe. *Sposób podawania* Produkt Pradaxa jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez. Kapsułki produktu Pradaxa należy połykać w całości, popijając szklanką wody w celu ułatwienia przedostania się do żołądka. Pacjentów należy pouczyć, by nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększyć ryzyko krwawienia. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min); czynne, istotne klinicznie krwawienie; zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynne lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu; leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności. Należą do nich zamiana terapii przeciwzakrzepowej (patrz Dawkowanie), kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków; zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie; leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir; stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ryzyko krwawień Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Pradaxa w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. W razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (Praxbind, idarucyzumab). W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Pradaxa wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka (patrz również tabela 3) obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak klopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego. *Czynniki ryzyka* W Tabeli 3 podsumowano czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku. Tabela 3: Czynniki mogące zwiększać ryzyko krwotoku

Czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Wiek ≥ 75 lat
Czynniki zwiększające stężenia osoczowe dabigatranu	Główne: • Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (30–50 mL/min CrCL) • Silne inhibitory P-gp (patrz punkt Przeciwwskazania) • Jednoczesne stosowanie słabo/umiarkowanie działającego inhibitora P-gp (np. amiodaron, werapamil, chinidyna i tikagrelor; patrz punkt Przeciwwskazania) Dodatkowe: • Niska masa ciała (< 50 kg)
Interakcje farmakodynamiczne	• ASA i inne leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak klopidogrel • NLPZ • SSRI lub SNRI • Inne produkty lecznicze, które mogą wpływać na hemostazę
Choroby i zabiegi o szczególnym ryzyku krwawienia	• Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepliwości • Małopłytkowość lub zaburzenia czynności płytek krwi • Niedawna biopsja lub duży uraz • Bakteryjne zapalenie wsierdzia • Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub refluks żołądkowo-przełykowy

Dane dotyczące pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone. *Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwawienia* Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia. *Ocena stosunku korzyści do ryzyka* Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki hamujące agregację płytek, SSRI lub SNRI), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Produkt Pradaxa należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia. *Ścisłe monitorowanie kliniczne* Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka (patrz tabela 3 powyżej). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Pradaxa jednocześnie z werapamilem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ. *Przerwanie leczenia produktem leczniczym Pradaxa* U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie produktem Pradaxa (patrz również punkt Przeciwwskazania). W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, źródło krwawienia musi zostać określone i można rozważyć zastosowanie swoistego czynnika odwracającego Praxbind (idarucyzumab). *Zmniejszenie dawki* Należy rozważyć lub zaleca się zmniejszenie dawki w sposób opisany w punkcie Dawkowanie i sposób podawania. *Stosowanie inhibitorów pompy protonowej* Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego. *Parametry krzepnięcia krwi w badaniach laboratoryjnych* Mimo że stosowanie produktu Pradaxa nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. Przydatne informacje można uzyskać na podstawie pomiaru czasu trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (ang. diluted Thrombin Time, dTT), ekarynowego czasu krzepnięcia (ang. ecarin clotting time ECT) i badania czasu kaolinowo-kefalinowego (ang. aPTT – activated partial thromboplastin time). Jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami. U pacjentów stosujących produkt Pradaxa badanie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników (zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych), dlatego nie należy wykonywać badania INR. Tabela 4 przedstawia najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia. Tabela 4: Najniższe progowe wartości badań krzepnięcia, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko krwawienia.

Badanie (najniższa wartość)	Wskazanie
	Prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków i ZŻG/ZP
dTT [ng/mL]	> 200
ECT [x-krotność górnego limitu normy]	>3
aPTT [x- krotność górnego limitu normy]	>2
INR	Nie należy wykonywać

Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku gdy wyniki badań dTT, ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych. Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne Pacjenci leczeni produktem leczniczym Pradaxa, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia produktem leczniczym Pradaxa. Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu Pradaxa podczas kardiowersji. Brak dostępnych danych dla leczenia produktem Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Nie ma konieczności przerwania leczenia produktem Pradaxa (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych; konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem chirurgicznym. W takich przypadkach test krzepliwości (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa. *Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne* Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu leczniczego Pradaxa. W przypadku gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie produktu Pradaxa (Praxbind, idarucyzumab). Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Pradaxa może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind (idarucyzumab), pod warunkiem że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto hemostazę. *Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych* Należy doraźnie przerwać stosowanie produktu leczniczego Pradaxa. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu. *Planowe zabiegi chirurgiczne* W miarę możliwości stosowanie produktu Pradaxa należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Pradaxa na 2–4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. W Tabeli 5 podsumowano zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. Tabela 5: Zasady dotyczące przerywania leczenia przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym.

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

Znieczulenie rdzeniowe / znieczulenie zewnątrzoponowe / nakłucie lędźwiowe Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej. Ryzyko krwiaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki produktu leczniczego Pradaxa. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwiaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych. *Faza pooperacyjna* Leczenie produktem leczniczym Pradaxa należy wznowić/rozpocząć po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę. Należy zachować ostrożność (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności) podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min). Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych. Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pradaxa są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia. Zaburzenie czynności wątroby Z udziału w głównych badaniach wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Pradaxa w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia (patrz punkt Przeciwwskazania). Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak eteksylan dabigatranu, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction – MI) W badaniu III fazy RE–LY (prewencja udarów mózgu w migotaniu przedsionków) całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca < 40% oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów przyjmujących jednocześnie ASA plus klopidogrel lub tylko klopidogrel. W trzech badaniach klinicznych fazy III dotyczących ZŻG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy przyjmowali eteksylan dabigatranu niż u chorych przyjmujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny (p=0,022). W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano eteksylan dabigatranu do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów przyjmujących eteksylan dabigatranu i placebo wynosił odpowiednio 0,1% i 0,2%. Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (ZŻG/ZP) Skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z ZŻG/ZP i czynną chorobą nowotworową nie zostało ustalone. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania Bezpieczeństwo produktu leczniczego Pradaxa oceniono w kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, w dwóch kontrolowanych czynnym leczeniem badaniach klinicznych dotyczących terapii ZŻG/ZP oraz w jednym kontrolowanym czynnym leczeniem badaniu klinicznym dotyczącym prewencji ZŻG/ZP. W tych czterech badaniach fazy III 16709 pacjentów poddano ekspozycji na produkt Pradaxa (patrz tabela 6). Tabela 6: Liczba badanych pacjentów, maksymalna dawka dobowa w badaniach fazy III

Wskazanie	**Liczba pacjentów leczonych produktem Pradaxa**	**Maksymalna dawka dobowa**
Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	6059 5983	300 mg 220 mg
leczenie ZŻG/ZP (RE-COVER, RE-COVER II)	2553	300 mg
prewencja ZŻG/ZP (RE-MEDY, RE-SONATE)	2114	300 mg

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwale leczonych w prewencji udarów i zatorowości systemowej, oraz u 14,4% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP. W badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji ZŻG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów. Chociaż nie można porównać populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań a przypadki krwawień są uwzględnione w klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC – System Organ Classes), podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone w tabelach 7-10. Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. Zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane zidentyfikowane podczas badań i wynikające z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu we wskazaniach w prewencji udaru związanego z incydentami zatorowymi i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz w leczeniu ZŻG/ZP i prewencji ZŻG/ZP według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Tabela 7: Działania niepożądane

	Częstość	
	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Leczenie ZŻG/ZP i prewencja ZŻG/ZP
Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Często	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Niezbyt często	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Niezbyt często	Rzadko
Spadek hematokrytu	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe		
Krwiak	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwotok	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Krwawienie z nosa	Często	Często
Krwioplucie	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Krwotok do przewodu pokarmowego	Często	Często
Ból brzucha	Często	Niezbyt często
Biegunka	Często	Niezbyt często
Niestrawność	Często	Często
Nudności	Często	Niezbyt często
Krwotok z odbytnicy	Niezbyt często	Często
Krwotok z żylaków odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Niezbyt często	Niezbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Niezbyt często	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
Dysfagia	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Krwotok do skóry	Często	Często
Łysienie	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Krwiak wewnątrzstawowy	Rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Krwotok urazowy	Rzadko	Niezbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko	Rzadko

Opis wybranych działań niepożądanych *Reakcje w postaci krwawień* Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania stosowanie produktu leczniczego Pradaxa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu. Objawy przedmiotowe, objawy podmiotowe i nasilenie (w tym możliwość zgonu) różnią się w zależności od miejsca i stopnia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia produktem Pradaxa w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego). Dlatego też, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W niektórych grupach pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i (lub) jednocześnie przyjmujących leki wpływające na hemostazę lub silne inhibitory P-gp (patrz punkt Ostrzeżenia i środki ostrożności podczas stosowania „Ryzyko krwawień"). Objawami powikłań krwotocznych mogą być osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub niewyjaśniony obrzęk, duszność i niewyjaśniony wstrząs. Dla produktu Pradaxa zgłaszano znane powikłania krwawienia, takie jak zespół ciasnoty międzypowięziowej i ostra niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe, należy zatem uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku. W przypadku niekontrolowanego krwawienia dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu, idarucyzumab. *Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF i z jednym lub więcej czynnikiem ryzyka* W Tabeli 8 przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków. Tabela 8: Epizody krwawienia w badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków

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

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Pradaxa 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamiennie niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [p < 0,05]. Obie dawki produktu leczniczego Pradaxa powodowały również znamiennie niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 110 mg produktu leczniczego Pradaxa dwa razy na dobę występowało znamiennie niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,81 [p = 0,0027]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej 150 mg produktu leczniczego Pradaxa dwa razy na dobę występowało znamiennie wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,48 [p=0,0005]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat. Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, takie jak produkty lecznicze przeciwpłytkowe lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania produktu leczniczego przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3 - 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Pradaxa. *Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (leczenie ZŻG/ZP)* Tabela przedstawia przypadki krwawień w kluczowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). W obu badaniach pierwszorzędowe punkty końcowe bezpieczeństwa, tj. duże krwawienie, duże lub klinicznie istotne krwawienie oraz jakiekolwiek krwawienie, występowały istotnie rzadziej niż w przypadku warfaryny na nominalnym poziomie alfa wynoszącym 5%. Tabela 9: Przypadki krwawień w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, których przedmiotem było leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

Przypadki krwawień dla obu leków liczono od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Pradaxa lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Pradaxa. Uwzględniono wszystkie przypadki krwawień, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym. Tabela 10 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Niektóre przypadki krwawień (MBEs/CRBEa; jakiekolwiek krwawienia) były znacząco niższe na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa w porównaniu z tymi otrzymującymi warfarynę. Tabela 10: Przypadki krwawień w badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

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

Tabela 11 przedstawia przypadki krwawień w kluczowym badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP). Odsetek krwawień MBEs/CRBEs łącznie i odsetek jakichkolwiek krwawień był znacząco niższy na poziomie istotności równym 5% u pacjentów otrzymujących placebo w porównaniu z tymi otrzymującymi produkt leczniczy Pradaxa. Tabela 11: Przypadki krwawień w badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP)

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

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

Dzieci i młodzież (ZŻG/ZP) W badaniu klinicznym 1160.88, 9 pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat z rozpoznaniem pierwotnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej otrzymywało początkową dawkę doustną eteksylanu dabigatranu wynoszącą 1,71 (± 10 %) mg/kg mc. W oparciu o stężenie dabigatranu oznaczone na podstawie badania czasu trombinowego w rozcieńczonym osoczu i ocenę kliniczną, dawkę eteksylanu dabigatranu dostosowywano do dawki docelowej 2,14 (± 10%) mg/kg mc. Podczas leczenia u 2 (22,1 %) pacjentów wystąpiły łagodne związane z leczeniem działania niepożądane (refluks żołądkowo-przełykowy/ból brzucha; dolegliwości żołądkowe), natomiast u 1 (11,1 %) pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane niezwiązane z leczeniem (nawrót ŻChZZ w obrębie kończyny dolnej) po zakończeniu terapii w okresie > 3 dni po zaprzestaniu przyjmowania eteksylanu dabigatranu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: +48 22 492 13 01; fax: +48 22 492 13 09, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pradaxa 110 mg, 10 kapsułek twardych: EU/1/08/442/005; Pradaxa 110 mg, 30 kapsułek twardych: EU/1/08/442/006, Pradaxa 110 mg, 60 kapsułek twardych: EU/1/08/442/007; Pradaxa 110 mg, 180 kapsułek twardych: EU/1/08/442/014, Pradaxa 110 mg, 60 kapsułek twardych: EU/1/08/442/008; Pradaxa 150 mg, 30 kapsułek twardych: EU/1/08/442/010, Pradaxa 150 mg, 60 kapsułek twardych: EU/1/08/442/011; Pradaxa 150 mg, 180 kapsułek twardych: EU/1/08/442/012, Pradaxa 150 mg, 60 kapsułek twardych: EU/1/08/442/013, wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL:** 16.12.2019 r. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza.

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1, 02-797 Warszawa, tel.: (22) 699 0 699, fax: (22) 699 0 698
www.boehringer-ingelheim.pl • info.waw@boehringer-ingelheim.com

PC-PL-100970