

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκια με λευκό, αδιαφανές κέλυφος και λευκό, αδιαφανές σώμα μεγέθους 2 (περίπου 18 x 6 mm), που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R75”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρα. Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή. Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Οι συνιστώμενες δόσεις του dabigatran etexilate και η διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις και διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

	Έναρξη της θεραπείας κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1-4 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος	ένα καψάκιο των 110 mg dabigatran etexilate	220 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου			28-35 ημέρες
<u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u>			
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min)	ένα καψάκιο των 75 mg dabigatran etexilate	150 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου)
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη*, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω			

*Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, βλ. Ειδικοί πληθυσμοί

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate

Σε όλους τους ασθενείς και ειδικά στους ηλικιωμένους (>75 ετών), καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα:

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

Η μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε ml/min) είναι η μέθοδος Cockcroft-Gault.

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:
Συνιστάται να αναμένετε 24 ώρες μετά την τελευταία δόση προτού αλλάξετε αγωγή από dabigatran etexilate σε κάποιο παρεντερικό αντιπηκτικό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:
Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το dabigatran etexilate θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min), συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το dabigatran etexilate και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

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

Ηλικιωμένοι

Για ηλικιωμένους ασθενείς >75 ετών, συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σωματικό βάρος

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

Φύλο

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του dabigatran etexilate στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς


Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Ο πίνακας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 2: Εφάπαξ δόση dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς για χορήγηση δύο φορές την ημέρα

		Ηλικία σε έτη									
		8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18
Βάρος [kg]	>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg									
	71 έως <81										
	61 έως <71	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg									
	51 έως <61										
	41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg									
	31 έως <41										
	26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg <i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg									
	21 έως <26										
	16 έως <21	Ένα καψάκιο των 110 mg									
	13 έως <16										
	11 έως <13	Ένα καψάκιο των 75 mg									

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 2.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

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

Διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ή στους φροντιστές τους να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate. Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέγκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ρίναροξαβαν, αρίξαβαν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκεύασμα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδών

αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 3 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 3: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL)• Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)• Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάσσονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη• ΜΣΑΦ• SSRI's ή SNRI's• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας• Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων• Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

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

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 3 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Η χορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να εξεταστεί για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών, πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις της τοπικής επισήμανσης για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Ο πίνακας 4 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 4: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ουδός
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1,3
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) στο dabigatran για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Πίνακας 5: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥50-<80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30-<50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (>48 ώρες)

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιο αναισθησία/οσφυονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 3), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγών της P-gp αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (παιδιατρική ΦΘΕ)

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gp (βλ. πίνακα 7) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gp.

Μειώσεις της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 7: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C _{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιοδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το

	στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου. Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το dabigatran etexilate.
<u>Υπόστρωμα της P-gr</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ.παράγραφο 4.3).

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση σε μια κλινική δοκιμή φάσης III που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για τη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY), τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 9: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας κλινικής δοκιμής φάσης III που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate.

Σε ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές πρόληψης Φλεβικής Θρομβοεμβολής 6.684 ασθενείς έλαβαν 150 mg ή 220 mg dabigatran etexilate την ημέρα.

Τα πιο συνήθη συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν σε περίπου 14% των ασθενών: η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών (συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγιών του τραύματος) είναι μικρότερη από 2%.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 10 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 10: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα / Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Συχνές
Αναιμία	Όχι συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Σπάνιες
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες
Εξάνθημα	Σπάνιες
Κνησμός	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία τραύματος	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Όχι συχνές
Αιμόπτυση	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές
Διάρροια	Όχι συχνές
Ναυτία	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγίτιδα	Σπάνιες
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Σπάνιες
Κοιλιακό άλγος	Σπάνιες
Δυσπεψία	Σπάνιες
Δυσφαγία	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Συχνές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Όχι συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	

Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες
Αιματηρό έκκριμα	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό αιμάτωμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία μετά από επέμβαση	Όχι συχνές
Μετεγχειρητικό έκκριμα	Όχι συχνές
Έκκριση από τραύμα	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες
Μετεγχειρητική αναιμία	Σπάνιες
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	
Παροχέτευση τραύματος	Σπάνιες
Μετεγχειρητική παροχέτευση	Σπάνιες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιοδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιοδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή. Για ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran, η ιδارουσιζουμάμπη, διατίθεται σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Ο πίνακας 11 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής για την ένδειξη πρωτοπαθής πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος στις δύο πιλοτικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

Πίνακας 11: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία

	Dabigatran etexilate 150 mg N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Μειζονες αιμορραγίες	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του dabigatran etexilate. Επειδή αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η συχνότητά τους αξιόπιστα. Ο ρυθμός αναφοράς εκτιμήθηκε ως 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ακοκκιοκυττάρωση και ως 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 12 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα/ Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναμία	Όχι συχνές

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

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασσον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%· 2 έως <12 ετών: 16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης: υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του dabigatran. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 4) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg dabigatran etexilate, ήταν 70,8 ng/ml, με εύρος 35,2-162 ng/ml (25°-75° ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg dabigatran), ήταν κατά μέσο όρο 22,0 ng/ml, με εύρος 13,0-35,7 ng/ml (25°-75° ποσοστιαίο εύρος).

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

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

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα ήταν 67 ng/ml, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9),
- η 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

Σε 2 μεγάλες τυχαίοποιημένες, παραλλήλων ομάδων, διπλές-τυφλές, δοκιμές επιβεβαίωσης δόσης, ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκλεκτική μείζονα ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση (μία ομάδα για επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος και μία για επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου) έλαβαν 75 mg ή 110 mg dabigatran etexilate εντός 1-4 ωρών από τη χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενες από 150 ή

220 mg μία φορά ημερησίως κατόπιν, ενώ η αιμόσταση είχε διασφαλισθεί, ή ενοξαπαρίνη 40 mg κατά την ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση και κατόπιν ημερησίως. Στη δοκιμή RE-MODEL (αρθροπλαστική γόνατος) η θεραπεία διήρκησε για 6-10 ημέρες και στη δοκιμή RE-NOVATE (αρθροπλαστική ισχίου) για 28-35 ημέρες. Συνολικά έλαβαν θεραπεία 2.076 ασθενείς (γόνατο) και 3.494 (ισχίο), αντίστοιχα.

Η συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), της εγγύς και άπω Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης (ΕΒΦΘ), συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτέλεσαν το κύριο τελικό σημείο και για τις δύο μελέτες. Η συνολική μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων της πνευμονικής εμβολής και της εγγύς Εν τω Βάθει Φλεβικής Θρόμβωσης, συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής όπως αυτή διαγνώστηκε με προγραμματισμένη φλεβογραφία) και η θνησιμότητα συσχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή αποτέλεσε ένα δευτερεύον τελικό σημείο και θεωρείται ότι έχει καλύτερη κλινική σχέση. Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση του dabigatran etexilate 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της Μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 13).

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

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

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

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 13.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 14.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 15 κατωτέρω.

Πίνακας 13: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	909	888	917
Συχνότητες εμφάνισης (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,78	1,09	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	506	527	511
Συχνότητες εμφάνισης (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,73	1,08	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Πίνακας 14: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0,9	1,28	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0,97	1,07	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Πίνακας 15: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή μεμονωμένα στις μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg	Dabigatran etexilate 150 mg	Ενοξαπαρίνη 40mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη: μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου

dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

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

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

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75% μετά από μια εφάπαξ δόση και 37% σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος

ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 16, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 16: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥80	13,4 (25,7%, 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%, 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%, 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%, 21,6-35,0)

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

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα ≥75 ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα <65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

Φύλο

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

Εθνική προέλευση

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ / ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως <2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Σε μελέτη νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκε σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ
Αραβικό κόμμα
Υπρομελλόζη
Διμεθικόνη 350
Τάλκης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη
Χλωριούχο κάλιο
Διοξείδιο τιτανίου
Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξειδίου σιδήρου
Καλίου υδροξειδίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη

3 χρόνια

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

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

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

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/001
EU/1/08/442/002
EU/1/08/442/003
EU/1/08/442/004
EU/1/08/442/017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκια με ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές κέλυφος και ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές σώμα μεγέθους 1 (περίπου 19 x 7 mm), που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R110”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

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

Θεραπεία των ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρα. Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή. Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Οι συνιστώμενες δόσεις του dabigatran etexilate και η διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις και διάρκεια της θεραπείας για την πρωτογενή πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

	Έναρξη της θεραπείας κατά την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης 1-4 ώρες μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης	Δόση συντήρησης που ξεκινά την πρώτη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση	Διάρκεια της δόσης συντήρησης
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος	ένα καψάκιο των 110 mg dabigatran etexilate	220 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 110 mg	10 ημέρες
Ασθενείς μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου			28-35 ημέρες
<u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u>			
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης, CrCL 30-50 ml/min)	ένα καψάκιο των 75 mg dabigatran etexilate	150 mg dabigatran etexilate μία φορά την ημέρα χορηγούμενη ως 2 καψάκια των 75 mg	10 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος) ή 28-35 ημέρες (χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου)
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη*, αμιωδαρόνη, κινιδίνη			
Ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω			

*Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βεραπαμίλη, βλ. Ειδικοί πληθυσμοί

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate

Σε όλους τους ασθενείς και ειδικά στους ηλικιωμένους (>75 ετών), καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα:

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

Η μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε ml/min) είναι η μέθοδος Cockcroft-Gault.

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min), συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

Η δόση θα πρέπει να μειωθεί όπως υποδεικνύεται στον πίνακα 1 (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το dabigatran etexilate και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια ώρα.

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

Ηλικιωμένοι

Για ηλικιωμένους ασθενείς >75 ετών, συνιστάται μείωση της δόσης (βλέπε πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σωματικό βάρος

Υπάρχει πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg ή >110 kg στη συνιστώμενη δοσολογία. Λαμβανομένων υπ' όψιν των διαθέσιμων κλινικών και φαρμακοκινητικών

δεδομένων δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2), αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του dabigatran etexilate στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF) **Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)**

Οι συνιστώμενες δόσεις του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα
Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)	300 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών	ημερήσια δόση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<u>Να εξετάζεται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	η ημερήσια δόση του dabigatran etexilate των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min)	
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

Σε περίπτωση δυσανεξίας στο dabigatran etexilate, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευθούν αμέσως τον γιατρό που τους παρακολουθεί ώστε να μεταπηδήσουν σε εναλλακτικές

αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής που σχετίζονται με κολπική μαρμαρυγή ή για ΕΒΦΘ/ΠΕ.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate

Σε όλους τους ασθενείς και ειδικά στους ηλικιωμένους (>75 ετών), καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα:

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

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

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

Η μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε ml/min) είναι η μέθοδος Cockcroft-Gault.

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ

Ένδειξη	Διάρκεια χρήσης
SPAF	Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.
ΕΒΦΘ/ΠΕ	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:
Η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί και το dabigatran etexilate θα πρέπει να ξεκινήσει 0-2 ώρες πριν τον χρόνο που θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση της εναλλακτικής θεραπείας, ή την ώρα της διακοπής σε περίπτωση συνεχούς θεραπείας (π.χ. ενδοφλέβια Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη (UFH)) (βλ. παράγραφο 4.5).

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):
Ο χρόνος έναρξης του VKA θα πρέπει να προσαρμοστεί με βάση το CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL ≥ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate
- CrCL ≥ 30 - < 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate

Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:
Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι $< 2,0$.

Καρδιομετατροπή (SPAF)

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

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

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

Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (SPAF)

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με dabigatran etexilate σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Για τις τροποποιήσεις δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό βλ. πίνακα 2 παραπάνω.

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή

της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. πίνακα 2 παραπάνω). Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ.παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μια μείωση της δόσης μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. πίνακα 2 παραπάνω και παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 ml/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min) η συνιστώμενη δόση του dabigatran etexilate είναι επίσης 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του dabigatran etexilate σε 220 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ.παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

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

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 2 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το dabigatran etexilate και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς


Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 4. Ο πίνακας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 4: Εφάπαξ δόση dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς για χορήγηση δύο φορές την ημέρα

	Ηλικία σε έτη									
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18
>81	<p style="text-align: center;">300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg</p>									
71 έως <81										
61 έως <71										
51 έως <61	<p style="text-align: center;">260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg</p>									
41 έως <51	<p style="text-align: center;">220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg</p>									
31 έως <41	<p style="text-align: center;">185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg</p>									
26 έως <31	<p style="text-align: center;">150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg <i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg</p>									
21 έως <26										
16 έως <21	Ένα καψάκιο των									
13 έως <16	110 mg									
11 έως <13	Ένα καψάκιο των									
	75 mg									

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 4.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

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

Διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ή στους φροντιστές τους να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate. Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανάκλα καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να μην ανοίγουν το καψάκι καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για αιμορραγία (βλ. παραγράφους 5.2 και 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριναροξαβάν, αρίξαβάν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥75 ετών) για το δοσολογικό σχήμα 150 mg δύο φορές την ημέρα. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 5) περιλαμβάνουν συγχρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 5 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 5: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL)• Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)• Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάχιστονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη• ΜΣΑΦ• SSRI ή SNRI• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας• Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων• Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

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

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό

απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 5 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Η χορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να εξεταστεί για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών, πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις της τοπικής επισήμανσης για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Ο πίνακας 6 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 6: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δοκιμασία (τιμή κατώτερης συγκέντρωσης)	Ένδειξη	
		Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο
dTT [ng/ml]	>67	>200
ECT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	Δεν υπάρχουν δεδομένα	>3
aPTT [x-φορές ανώτερο φυσιολογικό όριο]	>1,3	>2
INR	Δε θα πρέπει να διεξάγεται	Δε θα πρέπει να διεξάγεται

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) στο dabigatran για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Ο πίνακας 7 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Πίνακας 7: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥50-<80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30-<50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (>48 ώρες)

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 5), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Χειρουργική επέμβαση κατάγματος ισχίου

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του dabigatran etexilate δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

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

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

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ, παιδιατρική ΦΘΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 9) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μειώσεις της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι

	αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gp όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gp (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gp αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση

	<p>φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.</p>
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	<p>Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran.</p> <p>Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.</p>
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gp (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το dabigatran etexilate.
<u>Υπόστρωμα της P-gp</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγώθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η συγχορήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασίασε τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.3).

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές AUC _{τ,ss} και C _{max,ss} του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα AUC _{τ,ss} και C _{max,ss} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 11: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στην RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate.

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

Τα πιο συνήθη συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν σε περίπου 14% των ασθενών που έλαβαν βραχυχρόνια αγωγή για εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος, 16,6% σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και σε 14,4% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία συνέβη στο 19,4% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης της ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY (ενήλικες ασθενείς), και στο 10,5% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE (ενήλικες ασθενείς).

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες/Οργανικά Συστήματα, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 13-17 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 12 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά στις ενδείξεις πρωτοπαθής πρόληψη Φλεβικής Θρομβοεμβολής μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος, πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, και θεραπεία ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψη ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 12: Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή. Για ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran, η ιδارουσιζουμάμπη, διατίθεται σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Ο πίνακας 13 δείχνει τον αριθμό (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία κατά τη διάρκεια της αγωγής στην πρόληψη της Φλεβικής Θρομβοεμβολής στις δύο πιλοτικές κλινικές μελέτες, ανάλογα με τη δόση.

Πίνακας 13: Αριθμός (%) των ασθενών που εμφάνισαν την ανεπιθύμητη ενέργεια αιμορραγία

	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα N (%)	Ενοξαπαρίνη N (%)
Άτομα που έλαβαν αγωγή	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Μείζονες αιμορραγίες	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Οποιοσδήποτε αιμορραγίες	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

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

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή

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

Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0,05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες του dabigatran etexilate είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [$p = 0,0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [$p = 0,0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Το κλινικό όφελος του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με dabigatran etexilate.

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

Ο πίνακας 15 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 15: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

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

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

Ο πίνακας 16 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη REMEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 16: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη	Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	1.430	1.426	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	13 (0,9%)	25 (1,8%)	0,54 (0,25, 1,16)
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2 (0,1%)	4 (0,3%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	1 (0,1%)	3 (0,2%)	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία	80 (5,6%)	145 (10,2%)	0,55 (0,41, 0,72)
Οποιαδήποτε αιμορραγία	278 (19,4%)	373 (26,2%)	0,71 (0,61, 0,83)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	45 (3,1%)	32 (2,2%)	1,39 (0,87, 2,20)

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

Ο πίνακας 17 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ). Το ποσοστό του συνδυασμού μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν dabigatran etexilate.

Πίνακας 17: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο πρόληψης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ)

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Λόγος κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)
Ασθενείς υπό θεραπεία	684	659	
Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζων γαστρεντερική (GI) αιμορραγία	2 (0,3%)	0	Μη μετρήσιμο*
Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία	0	0	Μη μετρήσιμο*
Μείζονα αιμορραγικά	36 (5,3%)	13 (2,0%)	2,69 (1,43, 5,07)

συμβάντα / κλινικά σχετική αιμορραγία			
Οποιαδήποτε αιμορραγία	72 (10,5%)	40 (6,1%)	1,77 (1,20, 2,61)
Οποιαδήποτε γαστρεντερική αιμορραγία	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46, 12,27)

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του dabigatran etexilate. Επειδή αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η συχνότητά τους αξιόπιστα. Ο ρυθμός αναφοράς εκτιμήθηκε ως 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ακοκκιοκυττάρωση και ως 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 18 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 18: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα/ Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές

Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασπον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%· 2 έως <12 ετών: 16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του dabigatran. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Κάθε συμπτωματική θεραπεία θα πρέπει να δίνεται σύμφωνα με την κρίση του ιατρού.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 6) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Πρωτογενής πρόληψη ΦΘΕ σε ορθοπεδικό χειρουργείο

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση (μετά την ημέρα 3), που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 220 mg dabigatran etexilate, ήταν 70,8 ng/ml, με εύρος 35,2-162 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 24 ώρες μετά από μια δόση 220 mg dabigatran), ήταν κατά μέσο όρο 22,0 ng/ml, με εύρος 13,0-35,7 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος).

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

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

- η 90^η ποσοστιαία τιμή των συγκεντρώσεων του dabigatran στο πλάσμα ήταν 67 ng/ml, μετρημένη σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9),
- η 90^η ποσοστιαία τιμή του aPTT σε κατώτερες συγκεντρώσεις (trough) (20-28 ώρες μετά την προηγούμενη δόση) ήταν 51 δευτερόλεπτα, το οποίο θα ήταν 1,3-φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου.

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

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

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117-275 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/ml, με εύρος 61,0-143 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος).

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

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

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

Στους ασθενείς υπό θεραπεία για ΕΒΦΘ και ΠΕ με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης, που μετρήθηκε εντός 10-16 ωρών μετά τη δόση, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran

το βράδυ), ήταν 59,7 ng/ml, με εύρος 38,694,5 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Για την θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) με 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα,

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής

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

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

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

Τα αποτελέσματα και των δύο μελετών έδειξαν ότι η αντιθρομβωτική επίδραση του dabigatran etexilate 220 mg και 150 mg ήταν στατιστικά μη κατώτερα από αυτή της ενοξαπαρίνης στη συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και στη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η σημειακή εκτίμηση για τη συχνότητα της Μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη Φλεβική Θρομβοεμβολή για τη δόση των 150 mg ήταν ελαφρώς χειρότερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 19). Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με τη δόση των 220 mg όπου η σημειακή εκτίμηση για τη Μείζονα Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ελαφρώς καλύτερη από της ενοξαπαρίνης (πίνακας 19).

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

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

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

Τα δεδομένα για τα τελικά σημεία της μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή ήταν ομοιογενή σε σχέση με το κύριο τελικό σημείο για την αποτελεσματικότητα και απεικονίζονται στον πίνακα 19.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο συνολική Φλεβική Θρομβοεμβολή και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας απεικονίζονται στον πίνακα 20.

Τα δεδομένα για το τελικό σημείο τεκμηριωμένη μείζονα αιμορραγία απεικονίζονται στον πίνακα 21 κατωτέρω.

Πίνακας 19: Ανάλυση μείζονος Φλεβικής Θρομβοεμβολής και θνησιμότητας σχετιζόμενης με Φλεβική Θρομβοεμβολή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	909	888	917
Συχνότητες εμφάνισης (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,78	1,09	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	506	527	511
Συχνότητες εμφάνισης (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Λόγος κινδύνου σε σχέση με την ενοξαπαρίνη	0,73	1,08	
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Πίνακας 20: Ανάλυση της συνολικής Φλεβικής Θρομβοεμβολής και της θνησιμότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις μελέτες ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης RE-MODEL και RE-NOVATE.

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
N	880	874	897
Συχνότητες εμφάνισης (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της ενοξαπαρίνης	0,9	1,28	
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (γόνατο)			
N	503	526	512
Συχνότητες εμφάνισης (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Λόγος κινδύνου έναντι της	0,97	1,07	

ενοξαπαρίνης			
95% εμπιστοσύνης	Διάστημα	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)

Πίνακας 21: Μείζονα αιμορραγικά επεισόδια από αγωγή μεμονωμένα στις μελέτες RE-MODEL και RE-NOVATE

Μελέτη	Dabigatran etexilate 220 mg μία φορά την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg μία φορά την ημέρα	Ενοξαπαρίνη 40 mg
RE-NOVATE (ισχίο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	1.146	1.163	1.154
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (γόνατο)			
Ασθενείς υπό αγωγή N	679	703	694
Αριθμός Μειζόνων Αιμορραγικών επεισοδίων N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

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

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

Στη μελέτη RE-LY, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαίοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71,5 ετών και με μέση βαθμολογία CHADS₂ 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64% άρρενες, 70% Καυκάσιοι και 16% Ασιάτες. Για ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64,4% (διάμεση τιμή TTR 67%).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι το dabigatran etexilate, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολλική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με το dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα και 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,29, p=0,0929 και αναλογία κινδύνου 1,27, p=0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρηθέντα οφέλη του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 22-24 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 22: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον τελικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p = 0,2721	p = 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 23: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Ποσοστό κινδύνου	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	

έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)			
Τιμή p	0,0001	<0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 24: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα όλων των αιτιών			
Επίπτωση (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Τιμή p	0,1308	0,0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Επίπτωση (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Τιμή p	0,2081	0,0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 25-26 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

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

Πίνακας 25: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για το εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική εμβολή από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ και <75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50 ≤ και <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

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

Πίνακας 26: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και <75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ και <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και <80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση dabigatran etexilate όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση dabigatran etexilate τυχαία καταναμεημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν dabigatran etexilate στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dabigatran etexilate και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110 mg δύο φορές την ημέρα και των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας. Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στη RE-LY.

Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF), προοπτικά συγκέντρωσε (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MBKM που λάμβαναν dabigatran etexilate σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate (55% σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43% σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2% σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες CHADS₂ και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης υπό θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 0,97 ανά 100 ασθενείς-έτη. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 ασθενείς-έτη, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 ασθενείς-έτη και αιμορραγία του

γαστρεντερικού σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134.000 ηλικιωμένους ασθενείς με MBKM στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας πάνω από 37.500 ασθενείς-έτη χρόνου παρακολούθησης υπό θεραπεία), το dabigatran etexilate (84% των ασθενών σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 16% των ασθενών σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (αναλογία κινδύνου 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67-0,96), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 0,34, CI 0,26-0,46) και θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου 0,86, CI 0,77-0,96), και αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 1,28, CI 1,14-1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά για μείζονα αιμορραγία (αναλογία κινδύνου 0,97, CI 0,88-1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το dabigatran etexilate στη μελέτη RE-LY σε αυτήν την ένδειξη.

Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor και ακετυλοσαλικυλικό οξύ διενεργήθηκε σε 2.725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο τελικό σημείο μείζονων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 15,4% (151 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 26,9% (264 ασθενείς) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,52· 95% CI 0,42, 0,63· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P < 0,0001$ για ανωτερότητα) και 20,2% (154 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 25,7% (196 ασθενείς) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,72· 95% CI 0,58, 0,88· $P < 0,0001$ για μη κατωτερότητα και $P = 0,002$ για ανωτερότητα). Ως μέρος της περιγραφικής ανάλυσης, ο αριθμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Θρομβόλυση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου) ήταν χαμηλότερος και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 37 επεισόδια (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37· 95% CI 0,20, 0,68· $P = 0,002$) και 16 επεισόδια (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 30 επεισόδια (3,9%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,51· 95% CI 0,28, 0,93· $P = 0,03$). Και οι δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 10 επεισόδια (1,0%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,30· 95% CI 0,08, 1,07· $P = 0,06$) και 1 επεισόδιο (0,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 150 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 8 επεισόδια (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,12· 95% CI 0,02, 0,98· $P = 0,047$). Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης

στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη της ομάδας τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13,7% έναντι 13,4% αντίστοιχα· HR 1,04· 95% CI: 0,84, 1,29· P=0,0047 για μη κατωτερότητα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ οποιασδήποτε από τις ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate και της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία, με dabigatran etexilate και έναν ανταγωνιστή του P2Y₁₂, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη, με μη κατωτερότητα για το σύνθετο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

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

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

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

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

Πίνακας 27: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

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

Το αντικείμενο της μελέτης RE-MEDY ήταν να συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του από του στόματος dabigatran etexilate (150 mg δύο φορές ημερησίως) με της βαρφαρίνης (στόχος INR 2,0-3,0) για τη μακροχρόνια θεραπεία και την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ. Συνολικά 2.866 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2.856 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η

διάρκεια της θεραπείας με dabigatran etexilate κυμαινόταν από 6 έως 36 μήνες (διάμεση τιμή 534,0 ημέρες). Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, ο διάμεσος χρόνος εντός θεραπευτικού εύρους (INR 2,0-3,0) ήταν 64,9%.

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

Πίνακας 28: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1.430	1.426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Το αντικείμενο της μελέτης RE-SONATE ήταν να εκτιμήσει την υπεροχή του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 με 18 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE-SONATE έδειξε ότι το dabigatran etexilate ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη των συμβάντων υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ/ ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6% σε 0,4% (σχετική μείωση κινδύνου 92% με βάση την αναλογία κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ($p < 0,0001$). Όλες οι

δευτερογενείς και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου.

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

Πίνακας 29: Ανάλυση των κύριων και δευτερεύοντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινικές δοκιμές προφύλαξης ΦΘΕ μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης ΦΘΕ σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής ισχίου ή χειρουργική επέμβαση ολικής αρθροπλαστικής γόνατος και για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για

τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κούρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης. Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

Μια μελέτη που εκτιμά τη μετεγχειρητική απορρόφηση του dabigatran etexilate, 1-3 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, επέδειξε σχετικά αργή απορρόφηση σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται σε υγιείς εθελοντές, δείχνοντας ένα ήπιο προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου χωρίς υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται σε 6 ώρες μετά τη χορήγηση κατά τη μετεγχειρητική περίοδο εξαιτίας συμβαλλόντων παραγόντων όπως η

αναισθησία, η γαστρεντερική πάρεση και χειρουργικών επιδράσεων ανεξάρτητων του από του στόματος φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μια περαιτέρω μελέτη επιδείχθηκε ότι βραδεία και καθυστερημένη απορρόφηση εμφανίζεται συνήθως μόνο την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Τις επόμενες ημέρες η απορρόφηση του dabigatran είναι ταχεία με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος οι οποίες επιτυγχάνονται 2 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

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

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75% μετά από μια εφάπαξ δόση και 37% σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 30, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30-50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ένα μικρό αριθμό ενηλίκων εθελοντών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CrCL 10-30 ml/min), η έκθεση (AUC) στο dabigatran ήταν περίπου 6 φορές υψηλότερη και ο χρόνος ημιζωής περίπου

2 φορές μεγαλύτερος από ότι παρατηρήθηκε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

Πίνακας 30: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL _s) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥80	13,4 (25,7%, 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%, 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%, 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%, 21,6-35,0)

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

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

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

Η διάμεσος τιμή CrCL στη RE-LY ήταν 68,4 ml/min. Σχεδόν μισοί (45,8%) των ασθενών της RE-LY είχαν CrCL >50-<80 ml/min. Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) είχαν κατά μέσο 2,29 φορές και 1,81 φορές υψηλότερες προ- και μετα- δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL ≥ 80 ml/min).

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα ≥75 ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα <65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος >100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και <100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς <50 kg.

Φύλο

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

Εθνική προέλευση

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ/ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως <2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Σε μελέτη νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκε σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται

ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ
Αραβικό κόμμι
Υπρομελλόζη
Διμεθικόνη 350
Τάλκης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη
Χλωριούχο κάλιο
Διοξείδιο τιτανίου
Ινδικοκαρμίνιο
Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξειδίου σιδήρου
Καλίου υδροξειδίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη

3 χρόνια

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 6 διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 5 διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων.

Διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

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

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

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/014
EU/1/08/442/015
EU/1/08/442/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Καψάκια με ελαφρώς γαλάζιο, αδιαφανές κέλυφος και λευκό, αδιαφανές σώμα μεγέθους 0 (περίπου 22 x 8 mm), που περιέχουν κιτρινωπά σφαιρίδια. Το κέλυφος είναι εντυπωμένο με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, το σώμα με το “R150”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρα. Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή. Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)

Οι συνιστώμενες δόσεις του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικές συστάσεις για SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ

	Δοσολογική σύσταση
Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με MBKM με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (SPAF)	300 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα
Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ)	300 mg dabigatran etexilate χορηγούμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα μετά από θεραπεία με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες
<u>Συνιστάται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών	ημερήσια δόση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη	
<u>Να εξετάζεται μείωση της δόσης</u>	
Ασθενείς μεταξύ 75-80 ετών	η ημερήσια δόση του dabigatran etexilate των 300 mg ή 220 mg θα πρέπει να επιλέγεται με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου και του κινδύνου αιμορραγίας
Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min)	
Ασθενείς με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Άλλοι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας	

Για την ΕΒΦΘ/ΠΕ η σύσταση για τη χρήση 220 mg dabigatran etexilate λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις και δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Δείτε παρακάτω στις παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2.

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

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με dabigatran etexilate

Σε όλους τους ασθενείς και ειδικά στους ηλικιωμένους (>75 ετών), καθώς η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να είναι συχνή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα:

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

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

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

Η μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (CrCL σε ml/min) είναι η μέθοδος Cockcroft-Gault.

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια χρήσης του dabigatran etexilate στις ενδείξεις SPAF, ΕΒΦΘ και ΠΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Διάρκεια χρήσης για SPAF και ΕΒΦΘ/ΠΕ

Ένδειξη	Διάρκεια χρήσης
SPAF	Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μακροχρόνια.
ΕΒΦΘ/ΠΕ	Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου για αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4). Βραχεία διάρκεια της θεραπείας (τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να βασίζεται σε παροδικούς/αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, τραύμα, ακινητοποίηση) και μεγαλύτερη διάρκεια θα πρέπει να βασίζεται σε μόνιμους παράγοντες κινδύνου ή ιδιοπαθή ΕΒΦΘ ή ΠΕ.

Παράλειψη δόσης

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

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

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν αναπτύξουν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Ο χρόνος έναρξης του VKA θα πρέπει να προσαρμοστεί με βάση το CrCL όπως ακολούθως:

- CrCL ≥ 50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate
- CrCL ≥ 30 - <50 ml/min, το VKA θα πρέπει να ξεκινήσει 2 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate

Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι $<2,0$.

Καρδιομετατροπή (SPAF)

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

Κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (SPAF)

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

Διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (SPAF)

Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης μπορούν να λάβουν θεραπεία με dabigatran etexilate σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακά αφού επιτευχθεί αιμόσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Για τις τροποποιήσεις δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό βλ. πίνακα 1 παραπάνω.

Ασθενείς σε κίνδυνο αιμορραγίας

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5, 5.1 και 5.2) πρέπει να είναι υπό στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας). Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να αποφασίζεται από τον γιατρό, με βάση την εκτίμηση του πιθανού οφέλους και κινδύνου σε κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. πίνακα 1 παραπάνω). Η διενέργεια μιας δοκιμασίας πήξης (βλ. παράγραφο 4.4) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας προκαλούμενο από υπερβολική έκθεση στο dabigatran. Όταν αναγνωρισθεί υπερβολική έκθεση στο dabigatran σε ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται μειωμένη δόση των 220 mg λαμβανόμενη ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα. Όταν συμβεί κλινικά σχετική αιμορραγία, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

Για άτομα με γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μια μείωση της δόσης μπορεί να ληφθεί υπόψη εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλ. πίνακα 1 παραπάνω και παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 50-≤80 ml/min). Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30-50 ml/min) η συνιστώμενη δόση του dabigatran etexilate είναι επίσης 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές ημερησίως. Εντούτοις, για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης του dabigatran etexilate σε 220 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Συνιστάται στενή κλινική επιτήρηση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με ήπιους έως μέτριους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δηλαδή αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη

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

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βεραπαμίλη (βλ. πίνακα 1 παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτή την περίπτωση το dabigatran etexilate και η βεραπαμίλη πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Σωματικό βάρος

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) αλλά συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλο

Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς


Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα καψάκια dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των καψακίων dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Ο πίνακας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 3: Εφάπαξ δόση dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς για χορήγηση δύο φορές την ημέρα

	Ηλικία σε έτη									
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18
>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg									
71 έως <81										
61 έως <71										
51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg									
41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg									
31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg									
26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg <i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg									
21 έως <26	110 mg									
16 έως <21										
13 έως <16	75 mg									
11 έως <13										

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 3.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

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

Διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ή στους φροντιστές τους να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης K (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate. Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό, για να διευκολυνθεί η μεταφορά στο στομάχι.

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCL <30 ml/min) σε ενήλικες ασθενείς
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές

- Συγχρηγομένη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριναροξαβάν, αρίξαβάν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2), όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα ή όταν δίνεται UFH κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ο ειδικός παράγοντας αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδαρουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Σε κλινικές δοκιμές, το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυξημένος κίνδυνος φάνηκε στους ηλικιωμένους (≥ 75 ετών) για το δοσολογικό σχήμα 150 mg δύο φορές την ημέρα. Περαιτέρω παράγοντες κινδύνου (βλ. επίσης πίνακα 4) περιλαμβάνουν συγχρηγομένη φαρμακευτική αγωγή με αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 4 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 4: Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Φαρμακοδυναμικοί και κινητικοί παράγοντες	Ηλικία ≥ 75 ετών
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς (30-50 ml/min CrCL)• Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)• Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5) <u>Ελάχιστονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg) σε ενήλικες ασθενείς
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη• ΜΣΑΦ• SSRI ή SNRI• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας• Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων• Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

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

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό

απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 4 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

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

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας και μπορεί να εξεταστεί η χρήση του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) σε ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων

Η χορήγηση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) μπορεί να εξεταστεί για την πρόληψη της γαστρεντερικής αιμορραγίας. Στην περίπτωση παιδιατρικών ασθενών, πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις της τοπικής επισήμανσης για τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Ο πίνακας 5 δείχνει τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Τα αντίστοιχα όρια για παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι γνωστά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πίνακας 5: Όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για ενήλικες ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

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

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) στο dabigatran για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδारουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

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

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Ο πίνακας 6 συνοψίζει τους κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς.

Πίνακας 6: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για ενήλικες ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (CrCL σε ml/min)	Εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής (ώρες)	Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται πριν την εκλεκτική εγχείρηση	
		Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας ή μείζων επέμβαση	Συνήθης κίνδυνος
≥80	~ 13	2 ημέρες πριν	24 ώρες πριν
≥50-<80	~ 15	2-3 ημέρες πριν	1-2 ημέρες πριν
≥30-<50	~ 18	4 ημέρες πριν	2-3 ημέρες πριν (>48 ώρες)

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιο αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης, ιδίως ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης πίνακα 4), πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του dabigatran etexilate δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης K.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI)

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

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

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

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο (ΕΒΦΘ/ΠΕ, παιδιατρική ΦΘΕ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για ασθενείς με ΕΒΦΘ/ΠΕ και ενεργό καρκίνο. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 8) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Μειώσεις της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται σε συνδυασμό με ορισμένους αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 8: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.

<p>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</p>	
Βεραπαμίλη	<p>Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C_{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p> <p>Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές).</p> <p>Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C_{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.</p>
Αμιωδαρόνη	<p>Όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κινιδίνη	<p>Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
Κλαριθρομυκίνη	<p>Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.</p>
Ticagrelor	<p>Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου.</p> <p>Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran</p>

	etexilate χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gr</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gr (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το dabigatran etexilate.
<u>Υπόστρωμα της P-gr</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη φάσης III RE-LY (βλ. παράγραφο 5.1) παρατηρήθηκε ότι η συγχωρήγηση άλλων από του στόματος ή παρεντερικών αντιπηκτικών αυξάνει τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη κατά περίπου 2,5 φορές, κυρίως σχετιζόμενα με καταστάσεις αλλαγής από ένα αντιπηκτικό σε άλλο (βλ. παράγραφο 4.3). Επιπλέον, η συγχωρήγηση αντιαιμοπεταλιακών, ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή κλοπιδογρέλης σχεδόν διπλασίασε τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών τόσο με το dabigatran etexilate όσο και με τη βαρφαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις αναγκαίες να διατηρήσει έναν κεντρικό φλεβικό ή αρτηριακό καθετήρα ανοιχτό ή κατά τη διάρκεια κατάλυσης με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή (βλ.παράγραφο 4.3).

Πίνακας 9: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση στη μελέτη RE-LY, τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 10: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας στην RE-LY σε όλες τις ομάδες θεραπείας.
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate.

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

Τα πιο συνήθη συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν οι αιμορραγίες οι οποίες εμφανίσθηκαν σε περίπου 16,6% σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής, και σε 14,4% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν αγωγή για ΕΒΦΘ/ΠΕ. Επιπροσθέτως, αιμορραγία συνέβη στο 19,4% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης της ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-MEDY (ενήλικες ασθενείς), και στο 10,5% των ασθενών στη δοκιμή πρόληψης για ΕΒΦΘ/ΠΕ, RE-SONATE (ενήλικες ασθενείς).

Από τη στιγμή που οι πληθυσμοί των ασθενών στις τρεις ενδείξεις δεν είναι συγκρίσιμοι και τα αιμορραγικά συμβάντα κατανέμονται σε διάφορες Κατηγορίες/Οργανικά Συστήματα, η περιληπτική περιγραφή μείζονος και οποιασδήποτε αιμορραγίας διαχωρίστηκε κατά ένδειξη και παρέχεται στους πίνακες 12-15 παρακάτω.

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 11 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν από τις μελέτες και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά στις ενδείξεις πρόληψη του θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αγωγή της ΕΒΦΘ/ΠΕ και πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 11: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα	
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή	Θεραπεία της ΕΒΦΘ/ΠΕ και Πρόληψη της ΕΒΦΘ/ΠΕ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Αναιμία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Θρομβοπενία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αιματοκρίτης μειωμένος	Σπάνιες	Μη γνωστές
Ουδετεροπενία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Σπάνιες	Σπάνιες
Αγγειοοίδημα	Σπάνιες	Σπάνιες
Κνίδωση	Σπάνιες	Σπάνιες
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές		
Αιμάτωμα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Επίσταξη	Συχνές	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές	Συχνές
Κοιλιακό άλγος	Συχνές	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές	Όχι συχνές
Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές
Ναυτία	Συχνές	Όχι συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές	Συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Έμετος	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Όχι συχνές	Όχι συχνές

Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Σπάνιες	Όχι συχνές
Υπερχοληρυθριναιμία	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Αιμορραγία δέρματος	Συχνές	Συχνές
Αλωπεκία	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αίμαρθρο	Σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Σπάνιες	Σπάνιες
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Σπάνιες	Σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
Αιμορραγικός τραυματισμός	Σπάνιες	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Σπάνιες	Σπάνιες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή. Για ενήλικες ασθενείς, ένας ειδικός παράγοντας αναστροφής για το dabigatran, η ιδαρουσιζουμάμπη, διατίθεται σε περίπτωση ανεξέλεγκτης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.9).

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

Ο πίνακας 12 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας διαχωρισμένα σε μείζονα και οποιαδήποτε αιμορραγία στην πιλοτική μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

Πίνακας 12: Επεισόδια αιμορραγίας σε μία μελέτη που ερεύνησε την πρόληψη θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.

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

Άτομα τυχαιοποιημένα σε dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα ή 150 mg δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και ενδοκρανιακή αιμορραγία σε σύγκριση με βαρφαρίνη [$p < 0,05$]. Και οι δύο περιεκτικότητες του dabigatran etexilate είχαν επίσης στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό συνολικής αιμορραγίας. Άτομα τυχαιοποιημένα σε 110 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 0,81 [$p = 0,0027$]). Άτομα τυχαιοποιημένα σε 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για μείζονες γαστρεντερικές αιμορραγίες σε σύγκριση με βαρφαρίνη (λόγος κινδύνου 1,48 [$p = 0,0005$]). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Το κλινικό όφελος του dabigatran σε σχέση με την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής και το μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη διατηρείται στις μεμονωμένες υποομάδες, π.χ. νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία, συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα όπως αντιαιμοπεταλιακά ή αναστολείς της P-gr. Καθώς ορισμένες υποομάδες ασθενών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας όταν ακολουθούν αγωγή με ένα αντιπηκτικό, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας για dabigatran οφείλεται στη γαστρεντερική αιμορραγία, συνήθως εμφανίζεται μέσα στους πρώτους 3-6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με dabigatran etexilate.

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

Ο πίνακας 13 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στις συγκεντρωτικές πιλοτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Στις συγκεντρωτικές μελέτες τα κύρια τελικά σημεία ασφάλειας της μείζονος αιμορραγίας, της μείζονος ή κλινικά σχετικής αιμορραγίας και οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη βαρφαρίνη σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5%.

Πίνακας 13: Επεισόδια αιμορραγίας στις μελέτες RE-COVER και RE-COVER II για τον έλεγχο της θεραπείας της ΕΒΦΘ και της ΠΕ

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

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

Ο πίνακας 14 δείχνει επεισόδια αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Ορισμένα αιμορραγικά συμβάντα (μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα (MBEs/CRBEs), οποιαδήποτε αιμορραγία) ήταν σημαντικά λιγότερα σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν βαρφαρίνη.

Πίνακας 14: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-MEDY για τον έλεγχο πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

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

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

Ο πίνακας 15 δείχνει συμβάντα αιμορραγίας στην πιλοτική μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ. Το ποσοστό του συνδυασμού μείζονα αιμορραγικά συμβάντα/ κλινικά σχετικά αιμορραγικά συμβάντα MBEs/CRBEs και το ποσοστό οποιασδήποτε αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερο σε ένα ονομαστικό επίπεδο άλφα 5% σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν dabigatran etexilate.

Πίνακας 15: Επεισόδια αιμορραγίας στη μελέτη RE-SONATE για τον έλεγχο της πρόληψης της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

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

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

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία

Ακοκκιοκυττάρωση και ουδετεροπενία έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης του dabigatran etexilate. Επειδή αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο πλαίσιο της επιτήρησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά από έναν πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί η συχνότητά τους αξιόπιστα. Ο ρυθμός αναφοράς εκτιμήθηκε ως 7 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ακοκκιοκυττάρωση και ως 5 συμβάντα ανά 1 εκατομμύριο ανθρωποέτη ασθενών για την ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 16 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ

συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 16: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος/ Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές
Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές

Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματοουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασσον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%· 2 έως <12 ετών: 16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης: υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

Για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις όπου απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδارουσιζουμάμπη) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική επίδραση του dabigatran. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ιδارουσιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου, δηλ. υπέρβαση της 90ής ποσοστιαίας τιμής των κατώτερων επιπέδων συγκέντρωσης του dabigatran (trough) ή μία δοκιμασία πήξης όπως το aPTT μετρημένη στην κατώτερη συγκέντρωση (trough) (για όρια του aPTT βλ. παράγραφο 4.4, πίνακα 5) θεωρείται ότι σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

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

Ο γεωμετρικός μέσος της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος του dabigatran στη σταθεροποιημένη κατάσταση, που μετρήθηκε περίπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα, ήταν 175 ng/ml, με εύρος 117-275 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος). Ο γεωμετρικός μέσος της κατώτερης συγκέντρωσης του dabigatran, που μετρήθηκε στο χαμηλότερο σημείο το πρωί, στο τέλος του διαστήματος μεταξύ των δόσεων (δηλαδή 12 ώρες μετά από τη δόση 150 mg dabigatran το βράδυ), ήταν κατά μέσο όρο 91,0 ng/ml, με εύρος 61,0-143 ng/ml (25^ο-75^ο ποσοστιαίο εύρος).

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

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

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

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

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Εθνική προέλευση

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

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

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

Στη μελέτη RE-LY, ένα σύνολο 18.113 ασθενών τυχαιοποιήθηκε, με μια μέση ηλικία των 71,5 ετών και με μέση βαθμολογία CHADS₂ 2,1. Ο πληθυσμός των ασθενών ήταν 64% άρρενες, 70% Καυκάσιοι και 16% Ασιάτες. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βαρφαρίνη, το μέσο ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) (INR 2-3) ήταν 64,4% (διάμεση τιμή TTR 67%).

Η μελέτη RE-LY έδειξε ότι το dabigatran etexilate, σε μια δόση των 110 mg δύο φορές την ημέρα, είναι μη-κατώτερο της βαρφαρίνης στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, με ένα μειωμένο κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας, συνολικής αιμορραγίας και μείζονος αιμορραγίας. Η δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αγγειακού θανάτου, ενδοκρανιακής και συνολικής αιμορραγίας σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Τα ποσοστά της μείζονος αιμορραγίας με αυτή τη δόση ήταν συγκρίσιμα με της βαρφαρίνης. Τα ποσοστά εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν ελαφρώς αυξημένα με το dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα και 150 mg δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (αναλογία κινδύνου 1,29, p=0,0929 και αναλογία κινδύνου 1,27, p=0,1240, αντίστοιχα). Με τη βελτίωση της παρακολούθησης του INR τα παρατηρηθέντα οφέλη του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μειώνονται.

Οι πίνακες 17-19 εκθέτουν λεπτομέρειες αποτελεσμάτων-κλειδιά στο συνολικό πληθυσμό:

Πίνακας 17: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής (πρωτεύον τελικό σημείο) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο και/ή συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Ποσοστό κινδύνου σε σχέση με τη βαρφαρίνη (95% CI)	0,89 (0,73, 1,09)	0,65 (0,52, 0,81)	
Ανωτερότητα της τιμής p	p = 0,2721	p = 0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 18: Ανάλυση της πρώτης εμφάνισης ισχαιμικών ή αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
Τιμή p	0,3553	0,0001	
Συστηματική εμβολή			
Επίπτωση (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
Τιμή p	0,3099	0,1582	
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Επίπτωση (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	1,13 (0,89, 1,42)	0,76 (0,59, 0,98)	
Τιμή p	0,3138	0,0351	
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			

Επίπτωση (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
Τιμή p	0,0001	<0,0001	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Πίνακας 19: Ανάλυση όλων των αιτιών και της καρδιαγγειακής επιβίωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στη RE-LY.

	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς	6.015	6.076	6.022
Θνησιμότητα όλων των αιτιών			
Επίπτωση (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
Τιμή p	0,1308	0,0517	
Αγγειακή θνησιμότητα			
Επίπτωση (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Ποσοστό κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (95% CI)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
Τιμή p	0,2081	0,0430	

Το % αναφέρεται στην ετήσια συχνότητα συμβάντων

Οι πίνακες 20-21 εκθέτουν αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στους σχετικούς υπο-πληθυσμούς:

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

Πίνακας 20: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για το εγκεφαλικό επεισόδιο/ συστηματική εμβολή από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65≤ και <75	0,86 (0,62, 1,19)	0,67 (0,47, 0,95)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,68 (0,50, 0,92)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,67 (0,44, 1,02)
CrCL(ml/min)		
30≤ και <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,48 (0,31, 0,76)
50≤ και <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,81 (0,51, 1,28)	0,69 (0,43, 1,12)

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

Πίνακας 21: Ποσοστό κινδύνου και 95% CI για μείζονες αιμορραγίες από τις υποομάδες

Τελικό σημείο	Dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαρφαρίνης
Ηλικία (έτη)		
<65	0,32 (0,18, 0,57)	0,35 (0,20, 0,61)
65 ≤ και <75	0,71 (0,56, 0,89)	0,82 (0,66, 1,03)
≥75	1,01 (0,84, 1,23)	1,19 (0,99, 1,43)
≥80	1,14 (0,86, 1,51)	1,35 (1,03, 1,76)
CrCL(ml/min)		
30 ≤ και <50	1,02 (0,79, 1,32)	0,94 (0,73, 1,22)
50 ≤ και <80	0,75 (0,61, 0,92)	0,90 (0,74, 1,09)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,87 (0,65, 1,17)
Χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος	0,84 (0,69, 1,03)	0,97 (0,79, 1,18)
Χρήση κλοπιδογρέλης	0,89 (0,55, 1,45)	0,92 (0,57, 1,48)

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

Η μελέτη επέκτασης της RE-LY (RELY-ABLE) παρείχε πρόσθετες πληροφορίες ασφαλείας για μια ομάδα ασθενών που συνέχισαν την ίδια δόση dabigatran etexilate όπως ορίστηκαν στη δοκιμή RE-LY. Οι ασθενείς ήταν κατάλληλοι για τη δοκιμή RELY-ABLE εάν δεν είχαν διακόψει μόνιμα το υπό μελέτη φάρμακο στην τελευταία επίσκεψή τους κατά την μελέτη RE-LY. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την ίδια διπλά-τυφλή δόση dabigatran etexilate τυχαία καταναεμημένοι στην RE-LY, για έως 43 μήνες παρακολούθησης μετά την RE-LY (συνολικός μέσος χρόνος παρακολούθησης RE-LY + RELY-ABLE, 4,5 έτη). Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ανέρχονται σε 5.897, αντιπροσωπεύοντας το 49% των ασθενών που αρχικά ορίστηκαν τυχαία να λαμβάνουν dabigatran etexilate στη RE-LY και 86% των ασθενών που ήταν κατάλληλοι για την RELY-ABLE. Κατά τη διάρκεια των πρόσθετων 2,5 ετών αγωγής στη RELY-ABLE, με ένα μέγιστο έκθεσης άνω των 6 ετών (συνολική έκθεση στη RE-LY + RELY-ABLE), επιβεβαιώθηκε το μακροχρόνιο προφίλ ασφαλείας του dabigatran etexilate και για τις δύο υπό δοκιμή δόσεις των 110 mg δύο φορές την ημέρα και των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα ασφαλείας. Η συχνότητα των συμβάντων έκβασης, συμπεριλαμβανομένων των μείζονων αιμορραγιών και άλλων αιμορραγικών συμβάντων ήταν σε συμφωνία με αυτά που διαπιστώθηκαν στη RE-LY.

Δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες

Μια μη παρεμβατική μελέτη (GLORIA-AF), προοπτικά συγκέντρωσε (στη δεύτερη φάση της) δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MBKM που λάμβαναν dabigatran etexilate σε πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4.859 ασθενείς που λάμβαναν dabigatran etexilate (55% σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 43% σε θεραπεία με 110 mg δύο φορές ημερησίως, 2% σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως). Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για 2 χρόνια. Οι μέσες βαθμολογίες CHADS₂ και HAS-BLED ήταν 1,9 και 1,2, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης υπό θεραπεία ήταν 18,3 μήνες. Μείζων αιμορραγία παρουσιάστηκε σε 0,97 ανά 100 ασθενείς-έτη. Απειλητική για τη ζωή αιμορραγία αναφέρθηκε σε 0,46 ανά 100 ασθενείς-έτη, ενδοκρανιακή αιμορραγία σε 0,17 ανά 100 ασθενείς-έτη και αιμορραγία του γαστρεντερικού σε 0,60 ανά 100 ασθενείς-έτη. Εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάστηκε σε 0,65 ανά 100 ασθενείς-έτη.

Επιπλέον, σε μια μη παρεμβατική μελέτη [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] σε περισσότερους από 134.000 ηλικιωμένους ασθενείς με MBKM στις Ηνωμένες Πολιτείες (συνεισφέροντας πάνω από 37.500 ασθενείς-έτη χρόνου παρακολούθησης υπό θεραπεία), το dabigatran etexilate (84% των ασθενών σε θεραπεία με 150 mg δύο φορές ημερησίως, 16% των ασθενών σε θεραπεία με 75 mg δύο φορές ημερησίως) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (αναλογία κινδύνου 0,80, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,67-0,96), ενδοκρανιακής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 0,34, CI 0,26-0,46) και θνησιμότητας (αναλογία κινδύνου 0,86, CI 0,77-0,96), και αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας (αναλογία κινδύνου 1,28, CI 1,14-1,44) σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά για μείζονα αιμορραγία (αναλογία κινδύνου 0,97, CI 0,88-1,07).

Αυτές οι παρατηρήσεις σε πραγματικές συνθήκες είναι σύμφωνες με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για το dabigatran etexilate στη μελέτη RE-LY σε αυτήν την ένδειξη.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική, διερευνητική μελέτη με τυφλοποιημένη, κεντρικά τεκμηριωμένη αξιολόγηση τελικού σημείου (RE-CIRCUIT) διενεργήθηκε σε 704 ασθενείς οι οποίοι ήταν υπό σταθερή αντιπηκτική αγωγή. Η μελέτη σύγκρισε τη χωρίς διακοπή χορήγηση dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα με τη χωρίς διακοπή προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στην κατάλυση με καθετήρα της παροξυσμικής ή εμμένουσας κολπικής μαρμαρυγής. Από τους 704 ασθενείς που εντάχθηκαν, 317 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή dabigatran και 318 υποβλήθηκαν σε κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής υπό χωρίς διακοπή βαρφαρίνη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία (TEE) πριν την κατάλυση με καθετήρα. Η κύρια έκβαση (τεκμηριωμένη μείζων αιμορραγία σύμφωνα με τα κριτήρια ISTH) παρατηρήθηκε σε 5 (1,6%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 22 (6,9%) ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (διαφορά κινδύνου -5,3%· 95% CI -8,4, -2,2· P=0,0009). Δεν υπήρξε συμβάν εγκεφαλικού επεισοδίου/συστηματικής εμβολής/ΠΠΕ (σύνθετο) στο σκέλος του dabigatran etexilate, ενώ υπήρξε ένα συμβάν (ΠΠΕ) στο σκέλος της βαρφαρίνης από το χρονικό σημείο της κατάλυσης μέχρι και 8 εβδομάδες μετά την κατάλυση. Αυτή η διερευνητική μελέτη έδειξε ότι το dabigatran etexilate συσχετίστηκε με σημαντική μείωση στο ποσοστό μείζονων αιμορραγιών σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη αναλόγως του INR βαρφαρίνη στο πλαίσιο της κατάλυσης.

Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής ετικέτας, τυφλοποιημένου τελικού σημείου (PROBE) (Φάσης IIIb) για την αξιολόγηση της διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate (110 mg ή 150 mg δύο φορές ημερησίως) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor (ανταγωνιστής του P2Y12) έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (προσαρμοσμένη αναλόγως ενός INR 2,0-3,0) συν κλοπιδογρέλη ή ticagrelor και ακετυλοσαλικυλικό οξύ διενεργήθηκε σε 2.725 ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική

μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (RE-DUAL PCI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 110 mg δύο φορές ημερησίως, διπλή θεραπεία με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως ή τριπλή θεραπεία με βαρφαρίνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών (ηλικίας ≥ 80 ετών για όλες τις χώρες, ηλικίας ≥ 70 ετών για την Ιαπωνία) ορίστηκαν τυχαία στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg ή στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα συνδυασμένο τελικό σημείο μείζονων αιμορραγιών με βάση τον ορισμό του ISTH ή κλινικά σχετικού μη μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου.

Η επίπτωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου ήταν 15,4% (151 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 26,9% (264 ασθενείς) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,52· 95% CI 0,42, 0,63· $P < 0,0001$ για μη κατώτερη και $P < 0,0001$ για ανωτερότητα) και 20,2% (154 ασθενείς) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 25,7% (196 ασθενείς) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,72· 95% CI 0,58, 0,88· $P < 0,0001$ για μη κατώτερη και $P = 0,002$ για ανωτερότητα). Ως μέρος της περιγραφικής ανάλυσης, ο αριθμός των μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων κατά TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction, Θρομβόλυση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου) ήταν χαμηλότερος και στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate από ό,τι στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 14 επεισόδια (1,4%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 110 mg σε σύγκριση με 37 επεισόδια (3,8%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,37· 95% CI 0,20, 0,68· $P = 0,002$) και 16 επεισόδια (2,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate 150 mg σε σύγκριση με 30 επεισόδια (3,9%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,51· 95% CI 0,28, 0,93· $P = 0,03$). Και οι δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate είχαν χαμηλότερα ποσοστά ενδοκρανιακής αιμορραγίας από την αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη: 3 επεισόδια (0,3%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 110 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 10 επεισόδια (1,0%) στην ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,30· 95% CI 0,08, 1,07· $P = 0,06$) και 1 επεισόδιο (0,1%) στην ομάδα διπλής θεραπείας με 150 mg dabigatran etexilate σε σύγκριση με 8 επεισόδια (1,0%) στην αντίστοιχη ομάδα τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (HR 0,12· 95% CI 0,02, 0,98· $P = 0,047$). Η επίπτωση του σύνθετου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας του θανάτου, θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή συστηματική εμβολή) ή μη προγραμματισμένης επαναγγείωσης στις δύο ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate σε συνδυασμό ήταν μη κατώτερη της ομάδας τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη (13,7% έναντι 13,4% αντίστοιχα· HR 1,04· 95% CI: 0,84, 1,29· $P = 0,0047$ για μη κατώτερη). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές στις επιμέρους συνιστώσες των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας μεταξύ οποιασδήποτε από τις ομάδες διπλής θεραπείας με dabigatran etexilate και της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η διπλή θεραπεία, με dabigatran etexilate και έναν ανταγωνιστή του P2Y₁₂, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο αιμορραγίας έναντι της τριπλής θεραπείας με βαρφαρίνη, με μη κατώτερη για το σύνθετο των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή οι οποίοι υποβλήθηκαν σε PCI με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

Θεραπεία της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ θεραπεία)

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

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

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

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

Πίνακας 22: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τις συγκεντρωτικές μελέτες RE-COVER και RE-COVER II

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	2.553	2.554
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	68 (2,7%)	62 (2,4 %)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,09 (0,77, 1,54)	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	109 (4,3%)	104 (4,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	3,52, 5,13	3,34, 4,91
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	45 (1,8%)	39 (1,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,29, 2,35	1,09, 2,08
Συμπτωματικοί με ΠΕ	27 (1,1%)	26 (1,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,70, 1,54	0,67, 1,49
Σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	4 (0,2%)	3 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,04, 0,40	0,02, 0,34
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	51 (2,0%)	52 (2,0%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	1,49, 2,62	1,52, 2,66

Πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικες (ΕΒΦΘ/ΠΕ πρόληψη)

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

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

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

Πίνακας 23: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ είναι η σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-MEDY

	Dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βαρφαρίνη
Ασθενείς που έλαβαν αγωγή	1.430	1.426
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και σχετικοί με ΦΘΕ θάνατοι	26 (1,8%)	18 (1,3%)
Λόγος κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	1,44 (0,78, 2,64)	
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,85	
Ασθενείς με συμβάν στους 18 μήνες	22	17
Συγκεντρωτικός κίνδυνος στους 18 μήνες (%)	1,7	1,4
Διαφορά κινδύνου έναντι της βαρφαρίνης (%)	0,4	
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%		
Διάστημα μη κατωτερότητας	2,8	
Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Θάνατοι λόγω υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΦΘΕ και θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	42 (2,9%)	36 (2,5%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	2,12, 3,95	1,77, 3,48
Συμπτωματικοί με ΕΒΦΘ	17 (1,2%)	13 (0,9%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,49, 1,55
Συμπτωματικοί με ΠΕ	10 (0,7%)	5 (0,4%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,34, 1,28	0,11, 0,82
Θάνατοι σχετικοί με ΦΘΕ	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,00, 0,39	0,00, 0,39
Θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας	17 (1,2%)	19 (1,3%)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95%	0,69, 1,90	0,80, 2,07

Το αντικείμενο της μελέτης RE-SONATE ήταν να εκτιμήσει την υπεροχή του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας, συμπτωματικής ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ σε ασθενείς που είχαν ήδη ολοκληρώσει 6 με 18 μήνες θεραπείας με VKA. Η προβλεπόμενη θεραπεία ήταν 6 μήνες με dabigatran etexilate 150 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς ανάγκη για παρακολούθηση.

Η RE-SONATE έδειξε ότι το dabigatran etexilate ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου για την πρόληψη των συμβάντων υποτροπιάζουσας συμπτωματικής ΕΒΦΘ/ ΠΕ, συμπεριλαμβανομένων των ανεξήγητων θανάτων, με μείωση του κινδύνου από 5,6% σε 0,4% (σχετική μείωση κινδύνου 92% με βάση την αναλογία κινδύνου) κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας ($p < 0,0001$). Όλες οι δευτερογενείς και ευαισθησίας αναλύσεις του κύριου τελικού σημείου και όλα τα δευτερεύοντα τελικά σημεία έδειξαν ανωτερότητα του dabigatran etexilate έναντι του εικονικού φαρμάκου.

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

Πίνακας 24: Ανάλυση των κύριων και δευτερευόντων τελικών σημείων αποτελεσματικότητας (η ΦΘΕ αποτελεί σύνθεση της ΕΒΦΘ και/ή της ΠΕ) μέχρι το τέλος της περιόδου μετά τη θεραπεία για τη μελέτη RE-SONATE.

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Pradaxa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ένδειξη της πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με MBKM (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο

σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κοόρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης. Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά από του στόματος χορήγηση Pradaxa ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

Απορρόφηση

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

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

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 75% μετά από μια εφάπαξ δόση και 37% σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με τη μορφή του καψακίου αναφοράς όταν τα σφαιρίδια λαμβάνονται χωρίς το κέλυφος Υδροξυπροπυλμεθυλκυτταρίνης (HMPC) του καψακίου. Συνεπώς, η ακεραιότητα των καψακίων HMPC θα πρέπει πάντα να διατηρείται στην κλινική χρήση προκειμένου να αποφευχθεί η ακούσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του dabigatran etexilate (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 25, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 25: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥80	13,4 (25,7%, 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%, 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%, 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%, 21,6-35,0)

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

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

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

Η διάμεσος τιμή CrCL στη RE-LY ήταν 68,4 ml/min. Σχεδόν μισοί (45,8%) των ασθενών της RE-LY είχαν CrCL >50-<80 ml/min. Ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) είχαν κατά μέσο 2,29 φορές και 1,81 φορές υψηλότερες προ- και μετα- δόσης του dabigatran συγκεντρώσεις πλάσματος, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (CrCL ≥80 ml/min).

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

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Η επίδραση από την έκθεση στο dabigatran ανάλογα με την ηλικία επιβεβαιώθηκε στη μελέτη RE-LY με την κατώτερη συγκέντρωση κατά 31% περίπου υψηλότερη για άτομα ≥ 75 ετών και κατά περίπου 22% χαμηλότερο κατώτερο επίπεδο για άτομα < 65 έτη σε σύγκριση με άτομα μεταξύ 65 και 75 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Σωματικό βάρος

Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του dabigatran ήταν περίπου 20% χαμηλότερες σε ενήλικες ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg σε σύγκριση με 50-100 kg. Η πλειοψηφία (80,8%) των ατόμων ήταν στην κατηγορία των ≥ 50 kg και < 100 kg χωρίς να εντοπιστεί σαφής διαφορά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα διαθέσιμα για ενήλικες ασθενείς < 50 kg.

Φύλο

Στην κοιλική μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ/ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως < 2 ετών, 2 έως < 12 ετών και 12 έως < 18 ετών, αντίστοιχα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Μία επίδραση στη γονιμότητα του θήλεος παρατηρήθηκε με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης των προεμφυτευτικών απωλειών στα 70 mg/kg (5πλάσια του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς). Σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (5 έως 10πλάσιες του επιπέδου έκθεσης πλάσματος σε ασθενείς), παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους του εμβρύου και τη βιωσιμότητα παράλληλα με αύξηση των εμβρυικών αποκλίσεων σε επίμυες και κόνικλους. Στην προ-

και μετά-γεννητική μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση στην εμβρυική θνησιμότητα σε δόσεις οι οποίες ήταν τοξικές στις μητέρες (δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδο έκθεσης πλάσματος 4 φορές υψηλότερο από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς).

Σε μελέτες νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ
Αραβικό κόμμι
Υπρομελλόζη
Διμεθικόνη 350
Τάλκης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου

Καρραγενάνη
Χλωριούχο κάλιο
Διοξείδιο τιτανίου
Ινδικοκαρμίνιο
Υπρομελλόζη

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξειδίου σιδήρου
Καλίου υδροξειδίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλη και φιάλη

3 χρόνια

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κυψέλη

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 10, 30 ή 60 σκληρά καψάκια.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 6 διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια). Κάθε μεμονωμένη συσκευασία της πολυσυσκευασίας περιέχει 5 διάτρητες κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων.

Διάτρητες λευκές κυψέλες μονής δόσης από αργίλιο των 10 x 1 σκληρών καψακίων. Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Φιάλη πολυπροπυλενίου με βιδωτό καπάκι που περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

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

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

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 20 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 30 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 40 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 50 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα κοκκία.

Υποκίτρινα επικαλυμμένα κοκκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή. Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρα. Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.

Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα επικαλυμμένα κοκκία dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση των επικαλυμμένων κοκκίων dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2. Οι πίνακες παρέχουν τις εφάπαξ δόσεις οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 1: Εφάπαξ δόση του dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) για ασθενείς ηλικίας κάτω των 2,5 ετών. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σε κιλά (kg) και την ηλικία σε μήνες ή έτη του ασθενούς και πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα

	Ηλικία σε μήνες										Ηλικία σε έτη		
	0 έως <1	1 έως <3	3 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <8	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	1 έως <1,5	1,5 έως <2	2 έως <2,5
21 έως <26												140	180
16 έως <21											110	110	140
13 έως <16									80	100	100	110	140
11 έως <13							70	70	80	80	80	100	100
9 έως <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 έως <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 έως <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 έως <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 έως <4			20	20	20								
2,5 έως <3				20									

Πρακτικοί συνδυασμοί φακελίσκων για την επίτευξη των εφάπαξ δόσεων που συνιστώνται στον πίνακα δοσολόγησης παρέχονται παρακάτω. Είναι δυνατοί άλλοι συνδυασμοί.

20: Ένας φακελίσκος των 20 mg

40: Ένας φακελίσκος των 40 mg

50: Ένας φακελίσκος των 50 mg

60: Δύο φακελίσκοι των 30 mg

70: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 40 mg


80: Δύο φακελίσκοι των 40 mg

100: Δύο φακελίσκοι των 50 mg

110: Ένας φακελίσκος των 110 mg

140: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας φακελίσκος των 110 mg

180: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 150 mg

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πίνακας 2: Εφάπαξ δόση του dabigatran etexilate σε χιλιοστόγραμμα (mg) για ασθενείς ηλικίας 2,5 ετών έως <12 ετών. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σε κιλά (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς και πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα

Βάρος [kg]	Ηλικία σε έτη						
	2,5 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <7	7 έως <9	9 έως <10	10 έως <12
>81							330
71 έως <81					330	330	330
61 έως <71				330	330	330	330
51 έως <61			300	300	300	300	300
41 έως <51		260	260	260	260	260	260
31 έως <41	190	190	190	190	190	190	190
26 έως <31	180	180	180	180	180	180	180
21 έως <26	180	180	180	180	180	180	180
16 έως <21	140	140	140	140	140	140	140
13 έως <16	140	140	140	140	140	140	140
11 έως <13	110	110	110	110	110		
9 έως <11	80	80	80	80			
7 έως <9	70						

Πρακτικοί συνδυασμοί φακελίσκων για την επίτευξη των εφάπαξ δόσεων που συνιστώνται στον πίνακα δοσολόγησης παρέχονται παρακάτω. Είναι δυνατοί άλλοι συνδυασμοί.

70: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 40 mg

190: Ένας φακελίσκος των 40 mg συν ένας των 150 mg

80: Δύο φακελίσκοι των 40 mg

260: Ένας φακελίσκος των 110 mg συν ένας φακελίσκος των 150 mg


110: Ένας φακελίσκος των 110 mg

300: Δύο φακελίσκοι των 150 mg

140: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 110 mg

330: Τρεις φακελίσκοι των 110 mg

180: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 150 mg

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τους πίνακες 1 και 2.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχρόνηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

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

Διπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ. Εάν μια δόση έχει ληφθεί μόνο εν μέρει, δεν θα πρέπει να γίνει προσπάθεια χορήγησης μιας δεύτερης δόσης στο ίδιο χρονικό σημείο, και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο περίπου 12 ώρες αργότερα.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους φροντιστές να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν το παιδί υπό αγωγή αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate. Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα κοκκία πρέπει να αναμειγνύονται με τροφή πριν από την πρόσληψη και να χρησιμοποιούνται μόνο με χυμό μήλου ή τις μαλακές τροφές που αναφέρονται στις οδηγίες χρήσης. Μετά την ανάμειξη με τροφή ή χυμό μήλου, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται εντός 30 λεπτών. Τα επικαλυμμένα κοκκία δεν είναι συμβατά με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι συμβατό με σωλήνες σίτισης.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέλκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριναροξαβάν, αριξαβάν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη που χρησιμοποιείται για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 3 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 3: Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none">• Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5)• Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη• ΜΣΑΦ• SSRIs ή SNRIs• Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none">• Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας• Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων• Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα• Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα• Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 3 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχορηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gr) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το dabigatran etexilate.

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδारουσιζουμάμπη) για το dabigatran δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για παιδιατρικούς ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας δεν είναι γνωστά.

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδարουσιζουμάμπη) για το dabigatran δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης (βλ. πίνακα 3) πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του dabigatran etexilate δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gr

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gr αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξιλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Πολύ ειδικός παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gr (βλ. πίνακα 5) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gr. Βλ. επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 5: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοκοναζόλη	Η κετοκοναζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρονεδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρονεδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρονεδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοκοναζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gr γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gr όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gr (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gr από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gr αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχωρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C _{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παράγραφο 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C _{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για

	αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμωδαρόνης (βλ. παράγραφο 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές AUC _{τ,ss} και C _{max,ss} του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C _{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C _{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C _{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης εφόδου 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την AUC _{τ,ss} και της C _{max,ss} του dabigatran μειώθηκε κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της AUC _{τ,ss} και της C _{max,ss} του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου. Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη AUC _{τ,ss} και τη C _{max,ss} 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλλει σε κάποιο βαθμό την P-gp αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gp</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινοτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.
<u>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</u>	
Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται	
π.χ. η ριτοναβίρη και	Αυτοί επηρεάζουν την P-gp (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το

συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	dabigatran etexilate.
<u>Υπόστρωμα της P-gp</u>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχορηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Πίνακας 6: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση σε μια κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για τη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY), τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 7: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας κλινικής δοκιμής φάσης III που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της αγωγής με Pradaxa.

Κύηση

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

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία από ανθρώπους.

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των θήλεων με τη μορφή μείωσης των εμφυτεύσεων και αύξησης της απώλειας πριν την εμφύτευση στα 70 mg/kg (που αντιπροσωπεύει ένα

υψηλότερο κατά 5 φορές επίπεδο έκθεσης πλάσματος σε σύγκριση με τους ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις στη γονιμότητα των θήλεων. Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 8 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 8: Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή.

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασσον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%· 2 έως <12 ετών: 16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατωτερότητα του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο

αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κούρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ / ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως <2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

Εμπειρία από τους ενήλικες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση καψακίων Pradaxa ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες. Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa δεν είναι συμβατά με γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλυόμενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση.

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

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

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 9, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 9: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (ενήλικες).

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥80	13,4 (25,7%, 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%, 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%, 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%, 21,6-35,0)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 ml/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Φύλο

Στην κολπική μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν συνιστάται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Σε μελέτες νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρυγικό οξύ
Αραβικό κόμμι
Υπρομελλόζη
Διμεθικόνη 350
Τάλκης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του σάκκου αλουμινίου

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με τα επικαλυμμένα κοκκία και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακελίσκου

Ο ανοιγμένος φακελίσκος δεν μπορεί να φυλαχθεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα.

Μετά την παρασκευή

Μετά την ανάμειξη με μαλακή τροφή ή χυμό μήλου, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται εντός 30 λεπτών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με τα επικαλυμμένα κοκκία πρέπει να ανοίγεται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση του πρώτου φακελίσκου για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το άνοιγμα του σάκκου αλουμινίου, οι μεμονωμένοι φακελίσκοι πρέπει να διατηρούνται μη ανοιγμένοι μέχρι αμέσως πριν από τη χρήση, για να προστατεύονται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκκος αλουμινίου που περιέχει 60 φακελίσκους ασημί χρώματος από PET/Alu/LDPE με τα επικαλυμμένα κοκκία και ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/025
EU/1/08/442/026
EU/1/08/442/027
EU/1/08/442/028
EU/1/08/442/029
EU/1/08/442/030

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 6,25 mg/ml κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος περιέχει 6,25 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

Συστατικά για την ανασύσταση του πόσιμου διαλύματος:

Η κόνις για πόσιμο διάλυμα είναι υποκίτρινη-λευκή.

Ο διαλύτης είναι διαυγής, άχρωμο διάλυμα.

Η σκόνη σουκραλόζης είναι λευκή έως υπόλευκη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Για τις κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές, βλ. παράγραφο 4.2.

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις το παιδί είναι ικανό να καταπιεί μαλακή τροφή. Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά.

Κατά την αλλαγή μεταξύ των μορφών, η συνταγογραφημένη δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αλλάξει. Η δόση που αναφέρεται στον αντίστοιχο δοσολογικό πίνακα μιας μορφής πρέπει να συνταγογραφείται για την ηλικία και το βάρος του παιδιού.


Για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά από αγωγή με παρεντερικό αντιπηκτικό για τουλάχιστον 5 ημέρες. Για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ, η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει μετά την προηγούμενη αγωγή.

Τα πόσιμα διάλυμα dabigatran etexilate πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση του πόσιμου διαλύματος dabigatran etexilate βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενούς όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Ο πίνακας παρέχει τις εφάπαξ δόσεις οι οποίες πρέπει να χορηγούνται δύο φορές την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος καθώς προχωρεί η θεραπεία.

Πίνακας 1: Εφάπαξ δόση dabigatran etexilate σε χιλιοστόλιτρα (ml) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε μήνες του ασθενούς για χορήγηση δύο φορές την ημέρα

		Ηλικία σε μήνες											
		<1	1 έως <2	2 έως <3	3 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <7	7 έως <8	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12
Βάρος [kg]	13 έως <16											12 ml	12 ml
	11 έως <13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
	9 έως <11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
	7 έως <9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
	5 έως <7	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	6 ml	7 ml
	4 έως <5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
	3 έως <4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
	2,5 έως <3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml							

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

πόσιμο διάλυμα [ml]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
περιέχει dabigatran etexilate [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δόσης που αναφέρεται στον δοσολογικό πίνακα για το πόσιμο διάλυμα Pradaxa (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής

Πριν από την έναρξη της αγωγής, πρέπει να αξιολογείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) χρησιμοποιώντας την εξίσωση Schwartz.

Η αγωγή με dabigatran etexilate σε παιδιατρικούς ασθενείς με eGFR <50 ml/min/1,73 m² αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με eGFR ≥50 ml/min/1,73 m² πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τη δόση σύμφωνα με τον πίνακα 1.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις όταν υπάρχει υποψία ότι η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί ή να επιδεινωθεί (όπως υποογκαιμία, αφυδάτωση, και με τη συγχορήγηση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων κ.λπ.).

Διάρκεια χρήσης

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

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

Διαπλή δόση για την αναπλήρωση των μεμονωμένων δόσεων που παραλείφθηκαν δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ποτέ. Εάν μια δόση έχει ληφθεί μόνο εν μέρει, δεν θα πρέπει να γίνει προσπάθεια χορήγησης μιας δεύτερης δόσης στο ίδιο χρονικό σημείο, και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο περίπου 12 ώρες αργότερα.

Διακοπή του dabigatran etexilate

Η θεραπεία με dabigatran etexilate δεν πρέπει να διακόπτεται χωρίς ιατρική συμβουλή. Θα πρέπει να υποδεικνύεται στους φροντιστές να επικοινωνούν με τον θεράποντα ιατρό εάν το παιδί υπό αγωγή αναπτύξει γαστρεντερικά συμπτώματα όπως δυσπεψία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλλαγή

Αγωγή με dabigatran etexilate σε παρεντερικό αντιπηκτικό:

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

Αγωγή με παρεντερικά αντιπηκτικά σε dabigatran etexilate:

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

Αγωγή με dabigatran etexilate σε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (VKA):

Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν VKA 3 ημέρες πριν τη διακοπή του dabigatran etexilate. Καθώς το dabigatran etexilate μπορεί να επηρεάσει την τιμή διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR), το INR θα αντανakλά καλύτερα την επίδραση του VKA μόνο αφού το dabigatran etexilate έχει διακοπεί για τουλάχιστον 2 ημέρες. Έως τότε, η τιμή INR θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή.

VKA σε dabigatran etexilate:

Ο VKA πρέπει να διακοπεί. Το dabigatran etexilate μπορεί να χορηγηθεί μόλις το INR είναι <2,0.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από στόματος χρήση.

Οι οδηγίες χρήσης πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά. Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος και τη χορήγηση με τη δοσιμετρική πιπέτα παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η ανασύσταση του πόσιμου διαλύματος Pradaxa πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας. Οι φροντιστές μπορούν οι ίδιοι να ανασυστήσουν το πόσιμο διάλυμα εάν ο θεράπων ιατρός καθορίσει ότι αυτό είναι κατάλληλο.

Σε περίπτωση που η αντιπηκτική αγωγή έχει ξεκινήσει στο νοσοκομείο και πρέπει να συνεχιστεί μετά το εξιτήριο, είναι δυνατές οι ακόλουθες επιλογές:

- η θεραπεία συνεχίζεται με το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα εάν είναι διασφαλισμένη η ανασύσταση του πόσιμου διαλύματος σε ημερήσια βάση, είτε από επαγγελματία υγείας είτε από έναν φροντιστή. Οι οδηγίες χρήσης και ιδιαίτερα οι συνθήκες φύλαξης για το ανασυσταμένο πόσιμο διάλυμα πρέπει πάντα να ακολουθούνται προσεκτικά.
- η θεραπεία συνεχίζεται με τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa
- η θεραπεία συνεχίζεται με το πρότυπο περίθαλψης

Μετά την ανασύσταση, το πόσιμο διάλυμα Pradaxa είναι ένα διαυγές άχρωμο έως διαυγές υποκίτρινο διάλυμα. Το pH του ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος είναι περίπου 2.1.

Το πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να αναμειγνύεται με γάλα, άλλα ποτά ή τροφή.

Οι παρεχόμενες δοσιμετρικές πιπέτες δεν είναι συμβατές με σωλήνες σίτισης. Το πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται μέσω σωλήνων σίτισης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- eGFR <50 ml/min/1,73 m² σε παιδιατρικούς ασθενείς
- Ενεργός κλινικά σημαντική αιμορραγία
- Βλάβη ή κατάσταση, που θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου μείζονος αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τρέχουσα ή πρόσφατη εξέγκωση γαστρεντερικού σωλήνα, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση εγκεφάλου ή σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμού, πρόσφατη ενδοκράνια αιμορραγία, γνωστοί ή πιθανοί κίρσοι του οισοφάγου, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή μείζονες ενδονωτιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές διαταραχές
- Συγχρηγούμενη θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH), μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνες (ενοξαπαρίνη, δαλτηπαρίνη κ.λπ.), παράγωγα της ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κ.λπ.), από του στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ριναροξαβάν, αρίξαβάν κ.λπ.) εκτός ειδικών περιπτώσεων. Αυτές είναι αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2) ή όταν δίνεται UFH σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ανοιχτού ενός κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα (βλ. παράγραφο 4.5)
- Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος αναμενόμενη να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση
- Ταυτόχρονη αγωγή με τους ακόλουθους ισχυρούς αναστολείς P-gp: συστηματικώς χορηγούμενη κετοκοναζόλη, κυκλοσπορίνη, ιτρακοναζόλη, δρονεδαρόνη και ο συνδυασμός σταθερής δόσης γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος αιμορραγίας

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής ιδιαιδίτουμαμπη που χρησιμοποιείται για ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, όταν απαιτείται ταχεία αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του dabigatran, δεν έχουν

τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran. Για ενήλικες ασθενείς, πρόσφατο ολικό αίμα ή πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα, πυκνό σκεύασμα παράγοντα πήξης (ενεργοποιημένου ή μη ενεργοποιημένου), πυκνά σκευάσματα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa ή αιμοπεταλίων είναι άλλες δυνατές επιλογές (βλ. επίσης παράγραφο 4.9).

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας αυξάνεται από τη χρήση αναστολέων της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA) ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και από την παρουσία οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

Παράγοντες κινδύνου

Ο πίνακας 2 συνοψίζει παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο.

	Παράγοντας κινδύνου
Παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα πλάσματος του dabigatran	<u>Μείζονες:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ισχυροί αναστολείς P-gr (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5) • Συγχορήγηση ήπιου έως μέτριου αναστολέα P-gr (π.χ. αμιωδαρόνη, βεραπαμίλη, κινιδίνη και ticagrelor, βλ. παράγραφο 4.5)
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και άλλοι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων όπως κλοπιδογρέλη • ΜΣΑΦ • SSRIs ή SNRIs • Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεάσουν την αιμόσταση
Ασθένειες/ καταστάσεις με ιδιαίτερους κινδύνους αιμορραγίας	<ul style="list-style-type: none"> • Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές πήκτικότητας • Θρομβοπενία ή λειτουργικές ανωμαλίες αιμοπεταλίων • Πρόσφατη βιοψία, μείζον τραύμα • Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα • Οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με αναστολείς της P-gr δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Προφυλάξεις και διαχείριση του κινδύνου αιμορραγίας

Για τη διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών, βλ. επίσης παράγραφο 4.9.

Αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου

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

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό

απόστημα (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτούς τους ασθενείς, το dabigatran etexilate θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί των αιμορραγικών κινδύνων.

Στενή κλινική επιτήρηση

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας συνιστάται κατά τη διάρκεια της περιόδου αγωγής, ιδιαίτερα εάν συνδυάζονται παράγοντες κινδύνου (βλ. πίνακα 2 παραπάνω). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή κλαριθρομυκίνη (αναστολείς P-gp) και ιδιαίτερα στην εμφάνιση αιμορραγίας, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

Στενή επιτήρηση για σημεία αιμορραγίας συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή του dabigatran etexilate

Ασθενείς που αναπτύσσουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να διακόπτουν το dabigatran etexilate.

Όταν συμβούν σοβαρές αιμορραγίες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να διερευνάται η προέλευση της αιμορραγίας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδαρουσίζουμάμπη) για το dabigatran δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Εργαστηριακές παράμετροι πήξης

Αν και αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί γενικώς τακτική αντιπηκτική παρακολούθηση, η μέτρηση της σχετιζόμενης με το dabigatran αντιπηκτικότητας μπορεί να είναι χρήσιμη προκειμένου να ανιχνευθεί η υπερβολικά υψηλή έκθεση στο dabigatran με παρουσία πρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Ο χρόνος αραιωμένης θρομβίνης (dTT), ο χρόνος πήξεως μετρούμενος με εκαρίνη (ECT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διακύμανσης μεταξύ των εξετάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η δοκιμασία διεθνούς κανονικοποιημένου λόγου (INR) είναι αναξιόπιστη σε ασθενείς σε dabigatran etexilate και έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικές αυξήσεις INR. Επομένως οι δοκιμασίες INR δε θα πρέπει να διεξάγονται.

Τα όρια των δοκιμασιών πήξης στην κατώτερη συγκέντρωση για παιδιατρικούς ασθενείς που μπορεί να σχετίζονται με έναν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας δεν είναι γνωστά.

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

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

Εγχείρηση και επεμβάσεις

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

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

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

Επείγουσα εγχείρηση ή επείγουσες επεμβατικές πράξεις

Το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) για το dabigatran δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει το dabigatran.

Υποξεία εγχείρηση/επεμβάσεις

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

Εκλεκτική εγχείρηση

Εάν είναι δυνατόν, το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή σε μείζονα εγχείρηση όπου μπορεί να απαιτείται πλήρης αιμόσταση εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής του dabigatran etexilate 2-4 ημέρες πριν την εγχείρηση.

Οι κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Κανόνες διακοπής πριν από επεμβατικές ή χειρουργικές πράξεις για παιδιατρικούς ασθενείς

Νεφρική λειτουργία (eGFR σε ml/min/1,73 m ²)	Το dabigatran να διακόπτεται πριν την εκλεκτική χειρουργική επέμβαση
>80	24 ώρες πριν
50 – 80	2 ημέρες πριν
<50	Αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση/επισκληρίδιος αναισθησία/οσφουονωτιαία παρακέντηση

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

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

Μετεγχειρητική φάση

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

Ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας ή ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικής έκθεσης (βλ. πίνακα 2) πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα >2 ΑΦΤ (Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή) αποκλείστηκαν από τις κύριες κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία από τη θεραπεία για αυτήν την υποομάδα του πληθυσμού των ασθενών και ως εκ τούτου, η χρήση του dabigatran etexilate δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Ηπατική δυσλειτουργία ή ηπατική νόσος που αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίπτωση στην επιβίωση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αλληλεπίδραση με επαγωγείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χορήγηση των επαγωγέων της P-gp αναμένεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran και θα πρέπει να αποφεύγονται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Τα αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα, όπως ετεξλική δαβιγατράνη, δεν συνιστώνται σε ασθενείς που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ιστορικό θρόμβωσης. Ιδίως στους ασθενείς που είναι τριπλά θετικοί (σε αντιπηκτικό κατά του λύκου, σε αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και σε αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης Ι), η θεραπεία με αντιπηκτικά άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα μπορεί να συνδέεται με αυξημένα ποσοστά πολλαπλών θρομβωτικών επεισοδίων σε σύγκριση με τις θεραπείες με ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ.

Ασθενείς με ενεργό καρκίνο

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για παιδιατρικούς ασθενείς με ενεργό καρκίνο.

Πολύ ειδικός παιδιατρικός πληθυσμός

Για ορισμένους πολύ ειδικούς παιδιατρικούς ασθενείς, π.χ. ασθενείς με νόσο του λεπτού εντέρου όπου η απορρόφηση μπορεί να επηρεάζεται, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση αντιπηκτικού με χορήγηση μέσω της παρεντερικής οδού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

Το dabigatran etexilate είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής της P-gp. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της P-gp (βλ. πίνακα 4) αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις πλάσματος dabigatran.

Εάν δεν υπάρξει εξειδικευμένη οδηγία, στενή κλινική επιτήρηση (αναζητώντας για σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας) απαιτείται όταν το dabigatran συγχρηγείται με ισχυρούς αναστολείς P-gp. Βλ. επίσης παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Πίνακας 4: Αλληλεπιδράσεις μεταφορέα

<u>Αναστολείς P-gp</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3)</i>	
Κετοконаζόλη	Η κετοконаζόλη αύξησε τις συνολικές τιμές του dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} κατά 2,38 φορές και 2,35 φορές, αντίστοιχα, μετά από μονή από του στόματος δόση 400 mg και κατά 2,53 φορές και 2,49 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή από του στόματος δόση 400 mg κετοконаζόλης μία φορά την ημέρα.
Δρонеδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate και η δρонеδαρόνη χορηγήθηκαν την ίδια στιγμή οι συνολικές τιμές dabigatran AUC _{0-∞} και C _{max} αυξήθηκαν κατά περίπου 2,4 φορές και 2,3 φορές, αντίστοιχα, μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 400 mg δρонеδαρόνης δύο φορές ημερησίως και περίπου 2,1 φορές και 1,9 φορές, αντίστοιχα, μετά από μία μονή δόση των 400 mg.
Ιτρακοναζόλη, κυκλοσπορίνη	Με βάση τα αποτελέσματα <i>in vitro</i> , μπορεί να αναμένεται παρόμοια επίδραση όπως με την κετοконаζόλη.
Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη χρήση του dabigatran etexilate με τον συνδυασμό σταθερής δόσης των αναστολέων της P-gp γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση του dabigatran και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
Tacrolimus	Έχει βρεθεί ότι το tacrolimus έχει <i>in vitro</i> παρόμοιο επίπεδο ανασταλτικής δράσης στην P-gp όπως αυτό που έχει παρατηρηθεί με την ιτρακοναζόλη και την κυκλοσπορίνη. Το dabigatran etexilate δεν έχει μελετηθεί κλινικά μαζί με tacrolimus. Ωστόσο, περιορισμένα κλινικά στοιχεία από άλλο υπόστρωμα της P-gp (everolimus) υποδηλώνουν ότι η αναστολή της P-gp από το tacrolimus είναι ηπιότερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται με ισχυρούς P-gp αναστολείς.
<i>Συστάσεις προσοχής που πρέπει να τηρούνται σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4)</i>	
Βεραπαμίλη	Όταν το dabigatran etexilate (150 mg) συγχρηγήθηκε με βεραπαμίλη από του στόματος, η C _{max} και η AUC του dabigatran αυξήθηκαν αλλά το μέγεθος αυτής της αλλαγής ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της χορήγησης και τη μορφή της βεραπαμίλης (βλ. παράγραφο 4.4). Η μέγιστη αύξηση της έκθεσης σε dabigatran παρατηρήθηκε με την πρώτη δόση μιας μορφής άμεσης απελευθέρωσης της βεραπαμίλης χορηγούμενης μία ώρα πριν την πρόσληψη του dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 2,8 φορές και της AUC κατά περίπου 2,5 φορές). Η επίδραση μειώθηκε σταδιακά με τη χορήγηση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,9 φορές και της AUC κατά περίπου 1,7 φορές) ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων της βεραπαμίλης (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,6 φορές και της AUC κατά περίπου 1,5 φορές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική αλληλεπίδραση όταν η βεραπαμίλη χορηγήθηκε 2 ώρες μετά το dabigatran etexilate (αύξηση της C _{max} κατά περίπου 1,1 φορές και της AUC κατά περίπου 1,2 φορές). Αυτό εξηγείται από την ολοκληρωμένη απορρόφηση του dabigatran μετά από 2 ώρες.
Αμιωδαρόνη	Όταν το dabigatran etexilate συγχρηγήθηκε με μια εφάπαξ δόση 600 mg από το στόμα αμιωδαρόνης, η έκταση και ο ρυθμός της απορρόφησης της αμιωδαρόνης και του ενεργού μεταβολίτη DEA ήταν ουσιαστικά αμετάβλητα. Η AUC και η C _{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά περίπου 1,6 φορές και 1,5 φορές,

	αντίστοιχα. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της αμιωδαρόνης, η πιθανότητα για αλληλεπίδραση μπορεί να υφίσταται για εβδομάδες μετά τη διακοπή της αμιωδαρόνης (βλ. παράγραφο 4.4).
Κινιδίνη	Η κινιδίνη χορηγήθηκε σε δόση 200 mg κάθε δεύτερη ώρα μέχρι συνολικής δόσης 1.000 mg. Το dabigatran etexilate δόθηκε δύο φορές την ημέρα για 3 συνεχόμενες ημέρες, ενώ την τρίτη ημέρα δόθηκε είτε με, είτε χωρίς κινιδίνη. Οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά μέσο όρο 1,53 φορές και 1,56 φορές, αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση κινιδίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
Κλαριθρομυκίνη	Όταν η κλαριθρομυκίνη (500 mg 2 φορές την ημέρα) χορηγήθηκε μαζί με dabigatran etexilate σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε αύξηση της AUC κατά περίπου 1,19 φορές και της C_{max} κατά περίπου 1,15 φορές.
Ticagrelor	Όταν μία εφάπαξ δόση 75 mg dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε ταυτόχρονα με μία δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor, η AUC και η C_{max} του dabigatran αυξήθηκαν κατά 1,73 φορές και 1,95 φορές, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ticagrelor 90 mg b.i.d. η αύξηση της έκθεσης στο dabigatran είναι 1,56 φορές και 1,46 φορές για τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας δόσης φόρτισης 180 mg ticagrelor και 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση) αύξησε την $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ του dabigatran κατά 1,49 φορές και 1,65 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Όταν μια δόση φόρτισης 180 mg ticagrelor χορηγήθηκε 2 ώρες μετά από 110 mg dabigatran etexilate (σε σταθεροποιημένη κατάσταση), η αύξηση της $AUC_{\tau,ss}$ και της $C_{max,ss}$ του dabigatran μειώθηκε κατά 1,27 φορές και 1,23 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του. Αυτή η σταδιακή πρόσληψη είναι ο συνιστώμενος τρόπος χορήγησης για την έναρξη του ticagrelor με δόση εφόδου. Η ταυτόχρονη χορήγηση 90 mg ticagrelor δύο φορές ημερησίως (δόση συντήρησης) με 110 mg dabigatran etexilate αύξησε την προσαρμοσμένη $AUC_{\tau,ss}$ και τη $C_{max,ss}$ 1,26 φορές και 1,29 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με το dabigatran etexilate χορηγούμενο μόνο του.
Ποσακοναζόλη	Η ποσακοναζόλη επίσης αναστέλλει σε κάποιο βαθμό την P-gr αλλά δεν έχει μελετηθεί κλινικά. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγείται με ποσακοναζόλη.
<u>Επαγωγείς της P-gr</u>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.</i>	
π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort (Hypericum perforatum), καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη	Η ταυτόχρονη χορήγηση αναμένεται να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις dabigatran. Προ χορήγηση του επαγωγέα ριφαμπικίνη σε δόση των 600 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες μείωσε το συνολικό μέγιστο του dabigatran και της συνολικής έκθεσης κατά 65,5% και 67% αντίστοιχα. Η επίδραση της επαγωγής μειώθηκε με αποτέλεσμα έκθεση στο dabigatran πλησίον του σημείου αναφοράς κατά τη μέρα 7 μετά από διακοπή της αγωγής με ριφαμπικίνη. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα μετά από άλλες 7 ημέρες.

<i>Αναστολείς πρωτεάσης όπως η ριτοναβίρη</i>	
<i>Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται</i>	
π.χ. η ριτοναβίρη και συνδυασμοί της με άλλους αναστολείς πρωτεάσης	Αυτοί επηρεάζουν την P-gp (είτε ως επαγωγείς, είτε ως αναστολείς). Δεν έχουν μελετηθεί και ως εκ τούτου δε συνιστώνται για ταυτόχρονη χορήγηση με το dabigatran etexilate.
<i>Υπόστρωμα της P-gp</i>	
Διγοξίνη	Σε μια μελέτη που διεξήχθη με 24 υγιή άτομα, όταν το dabigatran etexilate συγχωρηγήθηκε με διγοξίνη, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διγοξίνη ούτε κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση στο dabigatran.

Αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

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

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

Πίνακας 5: Αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα

ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα για βραχυχρόνια αναλγησία έχουν δείξει να μη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όταν δίνονται σε συνδυασμό με dabigatran etexilate. Με χρόνια χρήση σε μια κλινική δοκιμή φάσης III που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για τη πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY), τα ΜΣΑΦ αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά περίπου 50% και στο dabigatran etexilate και στη βαρφαρίνη.
Κλοπιδογρέλη	Σε νέους υγιείς άνδρες εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση του dabigatran etexilate και της κλοπιδογρέλης δεν οδήγησε σε περαιτέρω παράταση των χρόνων αιμορραγίας τριχοειδών σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλοπιδογρέλη. Επιπρόσθετα, οι τιμές $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran και οι μετρήσεις πηκτικότητας για την επίδραση του dabigatran ή την αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων ως μέτρο της δράσης της κλοπιδογρέλης παρέμειναν ουσιαστικά αμετάβλητα σε σύγκριση με συνδυασμένη θεραπεία και τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Με μια δόση φόρτισης των 300 mg ή 600 mg κλοπιδογρέλης, τα $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ του dabigatran αυξήθηκαν κατά 30-40% (βλ. παράγραφο 4.4).
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Η συγχορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 150 mg dabigatran etexilate δύο φορές την ημέρα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για οποιαδήποτε αιμορραγία από 12% έως 18% και 24% με 81 mg και 325 mg ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).
Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνες (LMWH)	Η ταυτόχρονη χρήση μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών, όπως ενοξαπαρίνη και dabigatran etexilate δεν έχουν συγκεκριμένα διερευνηθεί. Μετά την αλλαγή από 3-ήμερη αγωγή 40 mg ενοξαπαρίνης μία φορά την ημέρα υποδορίως, 24 ώρες μετά την τελευταία δόση της ενοξαπαρίνης η έκθεση σε dabigatran ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από ό,τι αυτή μετά τη χορήγηση του dabigatran etexilate (μονή δόση των 220 mg) μόνη της. Παρατηρήθηκε μια υψηλότερη αντι-FXa/FIIa δραστηριότητα μετά τη χορήγηση dabigatran etexilate με προθεραπεία ενοξαπαρίνης σε σύγκριση με αυτή μετά την αγωγή με dabigatran etexilate μόνο. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στη μεταγενέστερη επίδραση της αγωγής με ενοξαπαρίνη, και εκτιμάται ως μη κλινικά σχετικό. Άλλες αντιπηκτικές δοκιμασίες σχετιζόμενες με dabigatran δε μεταβλήθηκαν σημαντικά από την προθεραπεία της ενοξαπαρίνης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Πίνακας 6: Άλλες αλληλεπιδράσεις

<u>Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs)</u>	
SSRIs, SNRIs	Οι SSRIs και οι SNRIs αύξησαν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε όλες τις ομάδες θεραπείας μιας κλινικής δοκιμής φάσης III που σύγκρινε το dabigatran με τη βαρφαρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή (RE-LY).
<u>Ουσίες που επηρεάζουν το γαστρικό pH</u>	
Παντοπραζόλη	Όταν το Pradaxa συγχωρηγήθηκε με παντοπραζόλη, παρατηρήθηκε μείωση στην AUC του dabigatran περίπου 30%. Η παντοπραζόλη και άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) συγχωρηγήθηκαν με Pradaxa σε κλινικές δοκιμές και με τη συγχωρηγούμενη αγωγή PPI δεν παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας του Pradaxa.
Ρανιτιδίνη	Η χορήγηση ρανιτιδίνης μαζί με dabigatran etexilate δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης του dabigatran.

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία δεν θα είναι σχετικές στο πλαίσιο αυτής της ομάδας ασθενών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το dabigatran etexilate κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Πληροφορίες σε αυτήν την παράγραφο δεν θα είναι σχετικές στο πλαίσιο αυτής της ομάδας ασθενών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το dabigatran etexilate έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές συνολικά σε περίπου 64.000 ασθενείς· από αυτούς, περίπου 35.000 ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Η ασφάλεια του dabigatran etexilate στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς μελετήθηκε σε δύο δοκιμές φάσης III (DIVERSITY και 1160.108). Συνολικά, 328 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate. Οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής του dabigatran etexilate.

Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά αναμένεται να είναι το ίδιο όπως στους ενήλικες.

Συνολικά, 26% από τους παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με το dabigatran etexilate για ΦΘΕ και για πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 7 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις μελέτες στη θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ταξινομημένες κατά Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα με χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Συχνότητα
Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα/ Προτιμώμενος όρος	θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Αναιμία	Συχνές
Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Όχι συχνές
Θρομβοπενία	Συχνές
Αιματοκρίτης μειωμένος	Όχι συχνές
Ουδετεροπενία	Όχι συχνές
Ακοκκιοκυττάρωση	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Υπερευαισθησία στο φάρμακο	Όχι συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές
Αναφυλακτική αντίδραση	Μη γνωστές
Αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Κνίδωση	Συχνές
Βρογχόσπασμος	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	
Αιμάτωμα	Συχνές
Αιμορραγία	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Επίσταξη	Συχνές
Αιμόπτυση	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Όχι συχνές
Κοιλιακό άλγος	Όχι συχνές
Διάρροια	Συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Ναυτία	Συχνές
Αιμορραγία του ορθού	Όχι συχνές
Αιμορροϊδική αιμορραγία	Μη γνωστές
Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του έλκους του οισοφάγου	Μη γνωστές
Γαστροοισοφαγίτιδα	Όχι συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Έμετος	Συχνές

Δυσφαγία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική / Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική	Μη γνωστές
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Όχι συχνές
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Όχι συχνές
Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αιμορραγία δέρματος	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Αίμαρθρο	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Ουροποιογεννητική αιμορραγία συμπεριλαμβανομένης της αιματουρίας	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Αιμορραγία της θέσης ένεσης	Μη γνωστές
Αιμορραγία της θέσης καθετηριασμού	Μη γνωστές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αιμορραγικός τραυματισμός	Όχι συχνές
Αιμορραγία στη θέση τομής	Μη γνωστές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικές αντιδράσεις

Λόγω του φαρμακολογικού τρόπου δράσης, η χρήση του dabigatran etexilate μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λανθάνουσας ή έκδηλης αιμορραγίας από οποιονδήποτε ιστό ή όργανο. Τα σημεία, τα συμπτώματα και η βαρύτητα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) θα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση και τον βαθμό ή την έκταση της αιμορραγίας και/ή της αναιμίας. Στις κλινικές μελέτες, αιμορραγίες των βλεννογόνων (π.χ. γαστρεντερικές, ουρογεννητικές) παρατηρήθηκαν πιο συχνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το dabigatran etexilate σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (VKA). Επομένως, επιπρόσθετα στην επαρκή κλινική επιτήρηση, οι εργαστηριακές εξετάσεις αιμοσφαιρίνης/αιματοκρίτη έχουν αξία στην ανίχνευση της λανθάνουσας αιμορραγίας. Ο κίνδυνος αιμορραγιών μπορεί να είναι αυξημένος σε ορισμένες ομάδες ασθενών π.χ. σε εκείνους τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και/ή που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή που επηρεάζει την αιμόσταση ή ισχυρούς αναστολείς P-gp (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος αιμορραγίας). Οι αιμορραγικές επιπλοκές μπορεί να παρουσιαστούν ως αδυναμία, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα, δύσπνοια και ανεξήγητη καταπληξία.

Γνωστές αιμορραγικές επιπλοκές όπως σύνδρομο διαμερισματοποίησης και οξεία νεφρική ανεπάρκεια λόγω υποαιμάτωσης έχουν αναφερθεί με το dabigatran etexilate. Συνεπώς, η πιθανότητα αιμορραγίας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της κατάστασης σε οποιονδήποτε ασθενή υπό αντιπηκτική αγωγή.

Σε δύο δοκιμές φάσης III για την ένδειξη θεραπεία της ΦΘΕ και θεραπεία της ΦΘΕ και πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς, ένα σύνολο 7 ασθενών (2,1%) είχαν ένα μείζον αιμορραγικό επεισόδιο, 5 ασθενείς (1,5%) ένα κλινικά σχετικό μη μείζον αιμορραγικό επεισόδιο και 75 ασθενείς (22,9%) ένα έλασσον αιμορραγικό επεισόδιο. Η συχνότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν συνολικά υψηλότερη στην ηλικιακή ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας (12 έως <18 ετών: 28,6%) από ό,τι στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες (γέννηση έως <2 ετών: 23,3%· 2 έως <12 ετών:

16,2%). Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

Υπερβολική αντιπηκτική δράση μπορεί να απαιτεί διακοπή της αγωγής με dabigatran etexilate. Εφόσον το dabigatran αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού, θα πρέπει να διατηρηθεί επαρκής διούρηση. Καθώς η πρόσδεση πρωτεϊνών είναι χαμηλή, το dabigatran μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης· υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία που να δείχνει το πρακτικό όφελος αυτής της προσέγγισης από τις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών

Σε περίπτωση αιμορραγικών επιπλοκών, η αγωγή με το dabigatran etexilate θα πρέπει να διακοπεί και η αιτία της αιμορραγίας να διερευνηθεί. Κατά την κρίση του θεράποντος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με την κλινική κατάσταση, όπως χειρουργική αιμόσταση και αντικατάσταση όγκου αίματος.

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

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

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

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

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

Σε γενικές γραμμές, μπορεί να υποθεθεί ότι αυτές οι μετρήσεις της αντιπηκτικής δραστηριότητας μπορεί να αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα dabigatran και μπορεί να παρέχουν καθοδήγηση για την εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη DIVERSITY διενεργήθηκε για να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabigatran etexilate σε σύγκριση με το πρότυπο περίθαλψης (SOC) για τη θεραπεία της ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Η μελέτη σχεδιάστηκε ως μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων, μη κατωτερότητας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με μια αναλογία 2:1 είτε σε μια κατάλληλη για την ηλικία μορφή (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate (δόσεις

προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος) είτε στο SOC που περιλάμβανε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) ή ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKA) ή φονταπαρινούξη (1 ασθενής ηλικίας 12 ετών). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένα σύνθετο τελικό σημείο ασθενών με πλήρη διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΦΘΕ. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ενεργή μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα και ενδοκρανιακό απόστημα.

Συνολικά, 267 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν. Από αυτούς, 176 έλαβαν αγωγή με dabigatran etexilate και 90 ασθενείς σύμφωνα με το SOC (1 ασθενής που τυχαιοποιήθηκε δεν έλαβε αγωγή). 168 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, 64 ασθενείς 2 έως κάτω των 12 ετών και 35 ασθενείς ήταν ηλικίας νεαρότερης των 2 ετών.

Από τους 267 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 81 ασθενείς (45,8%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 38 ασθενείς (42,2%) στην ομάδα του SOC πληρούσαν τα κριτήρια για το σύνθετο τελικό σημείο (πλήρης διάλυση του θρόμβου, απαλλαγή από υποτροπιάζουσα ΦΘΕ και απαλλαγή από σχετιζόμενη με θνησιμότητα ΦΘΕ). Η αντίστοιχη διαφορά συχνότητας κατέδειξε τη μη κατώτερη του dabigatran etexilate ως προς το SOC. Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης γενικά σε όλες τις υποομάδες: δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίδραση της θεραπείας για τις υποομάδες κατά ηλικία, φύλο, θρησκεία και παρουσία ορισμένων παραγόντων κινδύνου. Για τα 3 διαφορετικά ηλικιακά στρώματα, οι αναλογίες των ασθενών που πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στις ομάδες dabigatran etexilate και SOC, αντίστοιχα, ήταν 13/22 (59,1%) και 7/13 (53,8%) για τους ασθενείς από τη γέννηση έως <2 ετών, 21/43 (48,8%) και 12/21 (57,1%) για τους ασθενείς ηλικίας 2 έως <12 ετών και 47/112 (42,0%) και 19/56 (33,9%) για τους ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών.

Τεκμηριωμένες μείζονες αιμορραγίες αναφέρθηκαν για 4 ασθενείς (2,3%) στην ομάδα του dabigatran etexilate και 2 ασθενείς (2,2%) στην ομάδα του SOC. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο μέχρι το πρώτο μείζον αιμορραγικό επεισόδιο. Τριάντα οκτώ ασθενείς (21,6%) στο σκέλος του dabigatran etexilate και 22 ασθενείς (24,4%) στο σκέλος του SOC είχαν οποιοδήποτε τεκμηριωμένο αιμορραγικό επεισόδιο, τα περισσότερα από τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ως ελάσσονα. Το συνδυασμένο τελικό σημείο του τεκμηριωμένου μείζονος αιμορραγικού επεισοδίου (MBE) ή της κλινικά σχετικής μη μείζονος (CRNM) αιμορραγίας (κατά τη διάρκεια της αγωγής) αναφέρθηκε για 6 (3,4%) ασθενείς στην ομάδα του dabigatran etexilate και 3 (3,3%) ασθενείς στην ομάδα του SOC.

Μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, ασφάλειας, προοπτική, κούρτης, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (1160.108) διενεργήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του dabigatran etexilate για την πρόληψη της υποτροπιάζουσας ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 18 ετών. Οι ασθενείς που απαιτούσαν περαιτέρω αντιπηκτική αγωγή λόγω της παρουσίας κλινικού παράγοντα κινδύνου μετά την ολοκλήρωση της αρχικής αγωγής για επιβεβαιωμένη ΦΘΕ (για τουλάχιστον 3 μήνες) ή μετά την ολοκλήρωση της μελέτης DIVERSITY επιτράπηκε να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία και το βάρος δόσεις μιας κατάλληλης για την ηλικία μορφής (καψάκια, επικαλυμμένα κοκκία ή πόσιμο διάλυμα) του dabigatran etexilate μέχρι την υποχώρηση του κλινικού παράγοντα κινδύνου ή έως ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία της μελέτης συμπεριλάμβαναν την υποτροπή της ΦΘΕ, μείζονα και ελάσσονα αιμορραγικά επεισόδια και τη θνησιμότητα (συνολική και σχετιζόμενη με θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια) στους 6 και 12 μήνες. Τα συμβάντα έκβασης τεκμηριώθηκαν από μια ανεξάρτητη τυφλοποιημένη επιτροπή τεκμηρίωσης.

Συνολικά, 214 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη· μεταξύ αυτών, 162 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 1 (ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών), 43 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 2 (ηλικίας από 2 έως κάτω των 12 ετών) και 9 ασθενείς στο ηλικιακό στρώμα 3 (από τη γέννηση έως ηλικία μικρότερη των 2 ετών). Κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) είχαν μια επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης υποτροπιάζουσα ΦΘΕ εντός των πρώτων 12 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιβεβαιωμένα μέσω τεκμηρίωσης αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής αναφέρθηκαν για 48 ασθενείς (22,5%) εντός των πρώτων 12 μηνών. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ελάσσονα. Σε 3 ασθενείς (1,4%), ένα επιβεβαιωμένο μέσω τεκμηρίωσης μείζον αιμορραγικό επεισόδιο συνέβη εντός των πρώτων 12 μηνών. Για 3 ασθενείς (1,4%), επιβεβαιωμένη μέσω τεκμηρίωσης CRNM αιμορραγία αναφέρθηκε εντός των πρώτων 12 μηνών. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι κατά τη διάρκεια λήψης της αγωγής. Κατά τη

διάρκεια της περιόδου λήψης της αγωγής, 3 ασθενείς (1,4%) ανέπτυξαν μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS) ή παρουσίασαν επιδείνωση του PTS εντός των πρώτων 12 μηνών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate σύμφωνα με τον καθορισμένο από το πρωτόκολλο δοσολογικό αλγόριθμο οδήγησε σε έκθεση εντός του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες με ΕΒΦΘ / ΠΕ. Με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των φαρμακοκινητικών δεδομένων των μελετών DIVERSITY και 1160.108, οι παρατηρούμενες εκθέσεις στο κατώτερο επίπεδο γεωμετρικού μέσου ήταν 53,9 ng/ml, 63,0 ng/ml και 99,1 ng/ml σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΦΘΕ ηλικίας 0 έως <2 ετών, 2 έως <12 ετών και 12 έως <18 ετών, αντίστοιχα.

Εμπειρία από τους ενήλικες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση καψακίων Pradaxa ήταν περίπου 6,5%.

Μετά από του στόματος χορήγηση του Pradaxa σε υγιείς εθελοντές, το φαρμακοκινητικό προφίλ του dabigatran στο πλάσμα χαρακτηρίζεται από ταχεία αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος με επιτευχθείσα C_{max} μεταξύ 0,5 και 2,0 ώρες μετά τη χορήγηση.

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

Η τροφή δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του dabigatran etexilate αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος κατά 2 ώρες. Το πόσιμο διάλυμα Pradaxa δεν πρέπει να αναμειγνύεται με γάλα, άλλα ποτά ή τροφή (βλ. παράγραφο 4.5).

Η C_{max} και η AUC ήταν ανάλογες της δόσης.

Κατανομή

Στους ενήλικες, παρατηρήθηκε χαμηλή (34-35%) ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων σύνδεση του dabigatran στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του dabigatran των 60-70 l υπερέρχει του συνολικού όγκου ύδατος του οργανισμού υποδεικνύοντας μέτρια κατανομή του dabigatran στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση, το dabigatran etexilate μετατρέπεται ταχέως και πλήρως σε dabigatran, το οποίο είναι η δραστική μορφή στο πλάσμα. Ο διαχωρισμός του προφαρμάκου dabigatran etexilate με υδρόλυση καταλύομενη από εστεράση στη δραστική μορφή dabigatran αποτελεί την κύρια μεταβολική αντίδραση.

Ο μεταβολισμός και η απέκκριση του dabigatran μελετήθηκαν μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοσημασμένου dabigatran σε υγιή άρρενα άτομα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση, η ραδιενέργεια που προερχόταν από το dabigatran απεκκρίθηκε κυρίως από τα ούρα (85%). Η απέκκριση από τα

κόπρανα υπολογίστηκε στο 6% της χορηγηθείσας δόσης. Η ανάκτηση της συνολικής ραδιενέργειας κυμάνθηκε από 88-94% της χορηγηθείσας δόσης 168 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Το dabigatran υπόκειται σε σύζευξη σχηματίζοντας φαρμακολογικά δραστικά ακυλγλουκουρονίδια. Υπάρχουν τέσσερα ισομερή θέσης, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-ακυλγλουκουρονίδιο, το καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε λιγότερο από 10% του συνολικού dabigatran στο πλάσμα. Ίχνη άλλων μεταβολιτών ήταν ανιχνεύσιμα μόνο με αναλυτικές μεθόδους υψηλής ευαισθησίας. Το dabigatran αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητο στα ούρα, σε ρυθμό περίπου 100 ml/min που αντιστοιχεί στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος του dabigatran έδειξαν διεκθετική μείωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες σε υγιή ηλικιωμένα άτομα. Μετά από πολλαπλές δόσεις ένας τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των 12-14 ωρών περίπου παρατηρήθηκε. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ανεξάρτητος της δόσης. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι διαταραγμένη όπως φαίνεται στον πίνακα 8, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μελέτες φάσης I η έκθεση (AUC) στο dabigatran μετά την από του στόματος χορήγηση του dabigatran etexilate είναι περίπου 2,7 φορές υψηλότερη σε ενήλικες εθελοντές με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (CrCL μεταξύ 30 και 50 ml/min) από ότι σε αυτούς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια.

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

Πίνακας 8: Χρόνος ημιζωής του συνολικού dabigatran σε υγιή άτομα και άτομα με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (ενήλικες).

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (CrCL,) [ml/min]	Μέσος g (gCV%, εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής [h]
≥80	13,4 (25,7%, 11,0-21,6)
≥50-<80	15,3 (42,7%, 11,7-34,1)
≥30-<50	18,4 (18,5%, 13,3-23,0)
<30	27,2 (15,3%, 21,6-35,0)

Επιπροσθέτως, η έκθεση στο dabigatran (στο κατώτερο και στο μέγιστο επίπεδο) αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη φαρμακοκινητική μελέτη ανοικτής ετικέτας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (MBKM) με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (που ορίζεται ως κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 15-30 ml/min) που λάμβαναν dabigatran etexilate 75 mg δύο φορές την ημέρα. Αυτή η αγωγή είχε ως αποτέλεσμα γεωμετρικό μέσο της κατώτερης συγκέντρωσης 155 ng/ml (gCV 76,9%), που μετρήθηκε αμέσως πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης και γεωμετρικό μέσο της μέγιστης συγκέντρωσης 202 ng/ml (gCV 70,6%) που μετρήθηκε δύο ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Φύλο

Στην κοιλιακή μαρμαρυγή οι γυναίκες ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 30% υψηλότερες κατώτερες και μετά τη δόση συγκεντρώσεις. Δεν συνιστάται η ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνική προέλευση

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

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Σε μελέτες νεανικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε αρουραίους Han Wistar, η θνησιμότητα συσχετίστηκε με αιμορραγικά επεισόδια σε παρόμοιες εκθέσεις με εκείνες στις οποίες παρατηρήθηκε αιμορραγία σε ενήλικα ζώα. Τόσο σε ενήλικες όσο και νεαρούς αρουραίους, η θνησιμότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με τη μεγιστοποιημένη φαρμακολογική επίδραση του dabigatran σε συσχέτιση με την άσκηση μηχανικών δυνάμεων κατά τη διάρκεια της δοσολόγησης και του χειρισμού. Τα δεδομένα της μελέτης νεανικής τοξικότητας δεν υπέδειξαν ούτε αυξημένη ευαισθησία σε τοξικότητα ούτε οποιαδήποτε τοξικότητα ειδική για νεαρά ζώα.

Σε δια βίου τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και μύες, δεν υπήρχαν στοιχεία για πιθανότητα ογκογένεσης του dabigatran έως τις μέγιστες δόσεις των 200 mg/kg. Σε δόσεις που υπερβαίνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο για ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους, ένας μεσιλικός εστέρας που θεωρείται ότι είναι μεταλλαξιγόνο λόγω της δομής του μπορεί να είναι παρών πάνω από τα αποδεκτά επίπεδα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Pradaxa κόνις για πόσιμο διάλυμα

Μαννιτόλη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Διαλύτης για πόσιμο διάλυμα Pradaxa

Τρυγικό οξύ

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ, κεκαθαρισμένο

Κόνις σουκραλόζης

Σουκραλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του σάκκου αλουμινίου

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνη για πόσιμο διάλυμα και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φακελίσκου με την κόνη για πόσιμο διάλυμα

Ο ανοιγμένος φακελίσκος δεν μπορεί να φυλαχθεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα.

Μετά την ανασύσταση

Αφού ανασυσταθεί, το πόσιμο διάλυμα στη φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για 2 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, ή για 18 ώρες στους 2-8°C (ψυγείο). Οι φιάλες πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνη για πόσιμο διάλυμα πρέπει να ανοίγεται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση του πρώτου φακελίσκου για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μετά το άνοιγμα του σάκκου αλουμινίου, οι μεμονωμένοι φακελίσκοι πρέπει να διατηρούνται μη ανοιγμένοι μέχρι αμέσως πριν από τη χρήση, για να προστατεύονται από την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα παρέχεται ως διάφορα συστατικά για ανασύσταση σε ένα κιτ το οποίο περιέχει:

- 1 κουτί που περιέχει την κόνη για πόσιμο διάλυμα Pradaxa.

Οι 30 φακελίσκοι από PET/Alu/LDPE είναι συσκευασμένοι μέσα σε έναν σάκκο αλουμινίου που περιέχει επίσης ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]). Κάθε φακελίσκος περιέχει 180,4 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα.

- 30 κουτιά τα οποία αναφέρονται ως μεμονωμένες συσκευασίες παρασκευής. Κάθε συσκευασία περιέχει έναν λευκό φακελίσκο από PET/Alu/LDPE με 70 mg κόνεως σουκραλόζης, μία γυάλινη φιάλη χρώματος κεχριμπαρι με βιδωτό πώμα από PP/HDPE που περιέχει 28 ml διαλύτη για την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος, δύο δοσιμετρικές πιπέτες (12 ml) και έναν προσαρμογέα για τη φιάλη.

Οι δοσιμετρικές πιπέτες (CE 0124) και ο προσαρμογέας (CE) που περιλαμβάνονται στη συσκευασία είναι ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Στη δοσιμετρική πιπέτα των 12 ml, είναι τυπωμένη μια κλίμακα από 0 έως 12 ml με διαβαθμίσεις των 0,25 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος και τη χορήγηση με τη δοσιμετρική πιπέτα παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μετά την ανασύσταση, το πόσιμο διάλυμα είναι ένα διαυγές άχρωμο έως διαυγές υποκίτρινο διάλυμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/031

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Μαρτίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων των καψακίων Pradaxa:

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων των επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa:

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων του Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα:

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο για κάθε θεραπευτική ένδειξη, έχοντας ως στόχο όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφούν/ χρησιμοποιούν το Pradaxa. Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο έχει σκοπό να αυξήσει την ενημέρωση σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Pradaxa και να δώσει καθοδήγηση σχετικά με την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου.

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, παράλληλα με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού. Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να είναι διαθέσιμο για διανομή και για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις πριν την έναρξη χρήσης στο Κράτος-Μέλος.

Το εκπαιδευτικό πακέτο για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
- Οδηγούς Συνταγογράφησης
- Κάρτες Ενημέρωσης Ασθενούς
- Ένα υποχρεωτικό εκπαιδευτικό βίντεο για το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα
- Τεχνική υποστήριξη κατά περίπτωση μέσω τηλεφώνου για το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα μηνύματα-κλειδιά για την ασφάλεια:

- Λεπτομέρειες πληθυσμών δυνητικά σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας
- Πληροφορίες σχετικά με φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ή τα οποία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή λόγω ενός αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας και/ ή αυξημένης έκθεσης σε dabigatran
- Αντένδειξη σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες που απαιτούν αντιπηκτική αγωγή
- Πίνακες δοσολόγησης για τις διαφορετικές δοσολογικές μορφές (μόνο για παιδιατρική ΦΘΕ)
- Σύσταση για μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας
- Συστάσεις για μείωση δόσης σε πληθυσμούς σε κίνδυνο (μόνο για ενδείξεις ενηλίκων)
- Διαχείριση καταστάσεων υπερδοσολογίας
- Χρήση δοκιμασιών ηηκτικότητας και ερμηνεία τους
- Ότι σε όλους τους ασθενείς/φροντιστές πρέπει να διανεμηθεί κάρτα ενημέρωσης ασθενούς και να συμβουλευθούν σχετικά:
 - Με σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας και τότε να αναζητήσουν τη βοήθεια ενός επαγγελματία υγείας
 - Με τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
 - Με την αναγκαιότητα να φέρουν την κάρτα ενημέρωσης ασθενούς μαζί τους πάντα

- Με την ανάγκη ενημέρωσης των Επαγγελματιών Υγείας σχετικά με όλα τα φάρμακα που ο ασθενής λαμβάνει επί του παρόντος
- Με την ανάγκη πληροφόρησης των Επαγγελματιών Υγείας για τη λήψη του Pradaxa σε περίπτωση ανάγκης οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης ή επεμβατικής πράξης.
- Μια οδηγία σχετικά με τον τρόπο λήψης του Pradaxa
- Σύσταση ότι όλοι οι γονείς/φροντιστές παιδιατρικών ασθενών στους οποίους χορηγείται το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να συμβουλευθούν σχετικά με την ανασύσταση και τη δοσολόγηση του πόσιμου διαλύματος

Επίσης, ο ΚΑΚ θα παρέχει μία κάρτα ενημέρωσης ασθενούς σε κάθε συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος, το κείμενο της οποίας περιλαμβάνεται στο Παράρτημα III.

Ένα ψηφιακό εκπαιδευτικό βίντεο για την ανασύσταση και τη δοσολόγηση του πόσιμου διαλύματος πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Ανασύσταση του πόσιμου διαλύματος
- Χορήγηση του παρασκευασμένου πόσιμου διαλύματος και σωστή χρήση των συσκευών
- Φύλαξη και απόρριψη του παρασκευασμένου πόσιμου διαλύματος

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

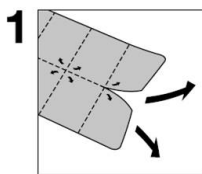
3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

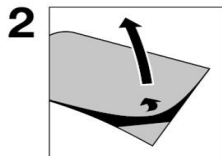
σκληρό καψάκιο
10 x 1 σκληρό καψάκιο
30 x 1 σκληρό καψάκιο
60 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/001 10 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/002 30 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/003 60 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/017 60 x 1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 75 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

☞ Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

☞ Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο
60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pradaxa 75 mg καψάκια (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

(εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

10 x 1 σκληρό καψάκιο

30 x 1 σκληρό καψάκιο

60 x 1 σκληρό καψάκιο

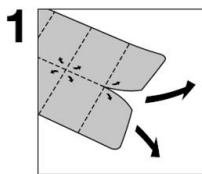
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

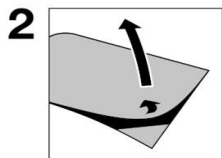
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/005 10 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/006 30 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/007 60 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/018 60 x 1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg κοψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

60 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

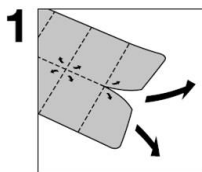
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

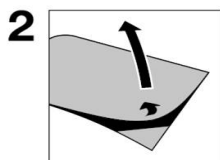
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

Πολυσυσκευασία: 180 (3 συσκευασίες 60 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

50 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

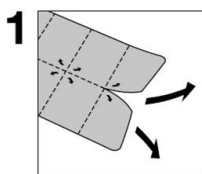
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

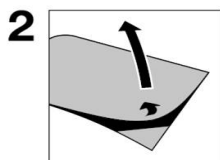
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg κοψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

Πολυσυσκευασία: 100 (2 συσκευασίες 50 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 110 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

☞ Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

☞ Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 110 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο
60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Pradaxa 110 mg καψάκια (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

(εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

10 x 1 σκληρό καψάκιο

30 x 1 σκληρό καψάκιο

60 x 1 σκληρό καψάκιο

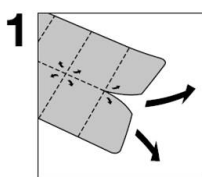
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

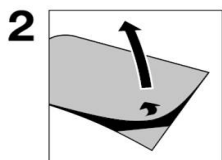
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/009 10 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/010 30 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/011 60 x 1 σκληρά καψάκια
EU/1/08/442/019 60 x 1 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

60 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

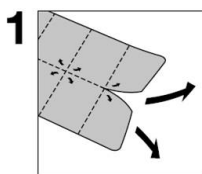
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

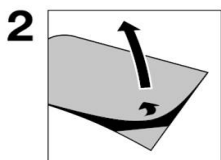
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 180 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 60 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

Πολυσυσκευασία; 180 (3 συσκευασίες 60 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

50 x 1 σκληρά καψάκια. Συστατικό μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

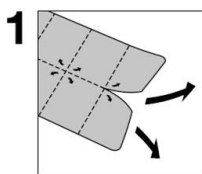
5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.

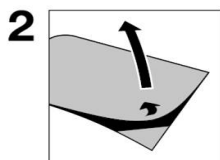
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.



Διαχωρίστε



Ξεκολλήστε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΩΝ 100 (2 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 50 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ) ΣΥΣΚΕΥΑΣΜΕΝΟ ΣΕ ΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΟΦΥΛΛΟ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο

Πολυσυσκευασία: 100 (2 συσκευασίες 50 x 1) σκληρά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

☞ Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΛΕΥΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

👉 Ανασηκώστε την επιφάνεια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ για 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

σκληρό καψάκιο
60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να το καταπίνετε ολόκληρο, μη μασάτε ή συνθλίβετε το καψάκιο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Εσωκλείεται η κάρτα ασθενούς.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/013

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 150 mg καψάκια (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό. (εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

(εφαρμόσιμο μόνο για το εξωτερικό κουτί, μη εφαρμόσιμο για την επισήμανση της φιάλης)

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΣΑΚΚΟΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΚΟΚΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 20 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 30 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 40 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 50 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
Κάθε φακελίσκος περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένα κοκκία
60 φακελίσκοι με επικαλυμμένα κοκκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και φύλλο οδηγιών χρήσης στην τοπική γλώσσα στο εσωτερικό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών.

Φυλάσσετε τους φακελίσκους κλειστούς μέχρι τη χρήση.

Μετά την ανάμειξη με μαλακή τροφή ή χυμό μήλου, χρησιμοποιήστε εντός 30 λεπτών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa πρέπει να ανοίγεται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση του πρώτου φακελίσκου για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/025 60 x Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
EU/1/08/442/026 60 x Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
EU/1/08/442/027 60 x Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
EU/1/08/442/028 60 x Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
EU/1/08/442/029 60 x Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
EU/1/08/442/030 60 x Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΚΟΚΚΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία
dabigatran etexilate

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – 30 ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ – ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX – ΚΟΝΙΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΗΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 6,25 mg/ml κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα
Κιτ φαρμάκου
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος περιέχει 6,25 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα παρέχεται ως διάφορα συστατικά για ανασύσταση σε ένα κιτ το οποίο περιέχει:

- 1 κουτί που περιέχει την κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa:
Οι 30 φακελίσκοι αλουμινίου είναι συσκευασμένοι μέσα σε έναν σάκκο αλουμινίου που περιέχει επίσης ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]).
- 30 κουτιά τα οποία αναφέρονται ως μεμονωμένες συσκευασίες παρασκευής που περιέχουν:
Έναν φακελίσκο σουκραλόζης (70 mg).
Μία φιάλη με διαλύτη (28 ml).
Έναν προσαρμογέα πιπέτας (CE) για τη φιάλη.
Δύο δοσιμετρικές πιπέτες των 12 ml (CE 0124).

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και φύλλο οδηγιών χρήσης στην τοπική γλώσσα στο εσωτερικό.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Φυλάσσετε τους φακελίσκους κλειστούς μέχρι τη χρήση.

Αφού παρασκευαστεί, το πόσιμο διάλυμα στη φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για 2 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, ή για 18 ώρες στους 2-8°C (ψυγείο). Οι φιάλες πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/031

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ
ΔΙΑΛΥΜΑ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa 6,25 mg/ml κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα
Μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος περιέχει 6,25 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

Κάθε μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής περιέχει:

- Έναν φακελίσκο σουκραλόζης (70 mg).
- 1 φιάλη με διαλύτη (28 ml)
- Έναν προσαρμογέα πιπέτας (CE) για τη φιάλη.
- Δύο δοσιμετρικές πιπέτες των 12 ml (CE 0124).

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Αφού παρασκευαστεί, το πόσιμο διάλυμα στη φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για 2 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, ή για 18 ώρες στους 2-8°C (ψυγείο). Οι φιάλες πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/031

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΚΟΝΙΣ PRADAXA ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ – ΧΩΡΙΣ BLUE BOX

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa κόνις για πόσιμο διάλυμα
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος περιέχει 6,25 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πόσιμο διάλυμα

Περιέχει 30 φακελίσκους με κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa και ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]) συσκευασμένα μέσα σε έναν σάκκο αλουμινίου.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνη για πόσιμο διάλυμα Pradaxa και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Φυλάσσετε τους φακελίσκους κλειστούς μέχρι τη χρήση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/031

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΑΚΚΟΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ – PRADAXA ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pradaxa κόνις για πόσιμο διάλυμα
dabigatran etexilate

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για πόσιμο διάλυμα

30 φακελίσκοι με 180,4 mg κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa
1 αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ]
συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ
ΠΥΡΙΤΙΟΥ])

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών.
Φυλάσσετε τους φακελίσκους κλειστούς μέχρι τη χρήση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΔΙΑΛΥΤΗ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Διαλύτης για 6,25 mg/ml πόσιμο διάλυμα Pradaxa

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιάλη περιέχει 28 ml διαλύτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Αφού παρασκευαστεί, το πόσιμο διάλυμα στη φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για 2 ώρες σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, ή για 18 ώρες στους 2-8°C (ψυγείο). Οι φιάλες πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/442/031

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Ημερομηνία και ώρα παρασκευής:

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ – PRADAXA ΚΟΝΙΣ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Pradaxa 180,4 mg κόνις για πόσιμο διάλυμα

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ – ΣΟΥΚΡΑΛΟΖΗ ΓΙΑ ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

70 mg σουκραλόζης για πόσιμο διάλυμα Pradaxa

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pradaxa 75 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος ή ισχίου.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.

- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Pradaxa» παρακάτω.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Pradaxa

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση: Στην περίπτωση αυτή, το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό

να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονηδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Pradaxa ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. επίσης παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλεύσει ο γιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δεν θα πρέπει να θηλάξετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Pradaxa όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η **νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτερος**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα **αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη** η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa **75 mg** καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28-35 ημερών.


Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Pradaxa πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Εφάπαξ δόση Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς:

	Ηλικία σε έτη									
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18
>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg									
71 έως <81										
61 έως <71										
51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg									
41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg									
31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg									
26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg <i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg									
21 έως <26	110 mg									
16 έως <21										
13 έως <16	75 mg									
11 έως <13										

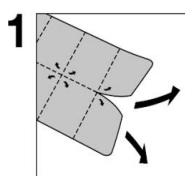
 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πώς να πάρετε το Pradaxa

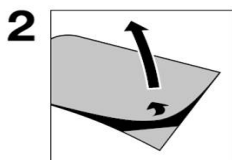
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οδηγίες για το άνοιγμα των κυψελών

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνετε μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- Μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης.
- Μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Οδηγίες για τη φιάλη

- Πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα.
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πόμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Pradaxa την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Pradaxa.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού

- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, χλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pradaxa 75 mg είναι σκληρά καψάκια (περίπου 18 x 6 mm) με ένα αδιαφανές, λευκό κέλυφος και ένα αδιαφανές, λευκό σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R75» στο σώμα του σκληρού καψακίου.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

και

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pradaxa 110 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να εμποδίσει το σχηματισμό των θρόμβων αίματος στα αιμοφόρα αγγεία μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος ή ισχίου.
- να αποτρέψει θρόμβους αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.
- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.

- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, ριντοροξάβαν, αρίξαβαν ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Pradaxa» παρακάτω.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Pradaxa

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση:
Στην περίπτωση αυτή, το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Pradaxa ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικα φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο ιατρός σας ότι είναι

ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Pradaxa όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Η συνιστώμενη δόση είναι **220 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 110 mg).

Εάν η **νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** περισσότερο από το μισό ή εάν είστε **75 ετών ή μεγαλύτερος**, η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε φάρμακα περιέχοντα **αμιωδαρόνη, κινιδίνη ή βεραπαμίλη** η συνιστώμενη δόση είναι **150 mg μία φορά την ημέρα** (λαμβάνόμενα ως 2 καψάκια των 75 mg).

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη και η νεφρική σας λειτουργία είναι μειωμένη** κατά περισσότερο από το μισό θα πρέπει να σας χορηγηθεί η μειωμένη δόση του Pradaxa **75 mg** καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Και για τους δύο τύπους χειρουργικής επέμβασης, η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εάν υπάρχει αιμορραγία στο σημείο της εγχείρησης. Εάν η αγωγή δεν μπορεί να ξεκινήσει μέχρι την επόμενη ημέρα μετά τη χειρουργική επέμβαση, ξεκινήστε με δόση 2 καψακίων μία φορά την ημέρα.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 10 ημερών.

Μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου

Θα πρέπει να ξεκινήσετε την αγωγή με Pradaxa εντός 1-4 ωρών μετά το τέλος της χειρουργικής επέμβασης, λαμβάνοντας ένα καψάκιο. Κατόπιν, θα πρέπει να λαμβάνονται δύο καψάκια μία φορά την ημέρα για σύνολο 28-35 ημερών.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν είστε **80 ετών ή μεγαλύτερος/η**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη**, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε ένα **δυναμικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός ρυθμός σας χρειάζεται να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται καρδιομετατροπή. Παίρνετε το Pradaxa σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν έχει τοποθετηθεί ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν (ενδοπρόθεση) σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το διατηρεί ανοιχτό σε μια επεμβατική πράξη που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με Pradaxa αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Παίρνετε το Pradaxa σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.


Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Pradaxa πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Εφάπαξ δόση Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς:

	Ηλικία σε έτη									
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18
>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg									
71 έως <81										
61 έως <71										
51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg									
41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg									
31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg									
26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg									
21 έως <26	<i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg									
16 έως <21	Ένα καψάκιο των 110 mg									
13 έως <16										
11 έως <13	Ένα καψάκιο των 75 mg									

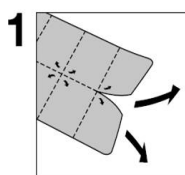
 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πώς να πάρετε το Pradaxa

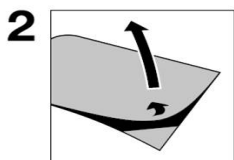
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οδηγίες για το άνοιγμα των κυψελών

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνετε μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- Μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης.
- Μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Οδηγίες για τη φιάλη

- Πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα.
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πόμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συνεχίστε με τις υπόλοιπες ημερήσιες δόσεις του Pradaxa την ίδια ώρα της επόμενης ημέρας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Χρήση σε ενήλικες: Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Χρήση σε παιδιά: Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος
Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Pradaxa.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη σχηματισμού θρόμβου αίματος μετά από χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής ισχίου ή γόνατος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα), από τις αιμορροΐδες, από το ορθό, κάτω από το δέρμα, μέσα σε μια άρθρωση, από ή μετά από τραύμα ή μετά από εγχείρηση
- Δημιουργία αιματώματος ή μώλωπα μετά από εγχείρηση
- Αίμα που ανιχνεύεται στα κόπρανα μετά από εργαστηριακή εξέταση
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Έμετος
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έκκριση από τραύμα (υγρό που εκκρίνεται από τη χειρουργική πληγή)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί στον εγκέφαλο, από μία χειρουργική τομή, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Έκκριμα στο χρώμα του αίματος από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα μετά από μία εγχείρηση
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού

- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Δυσκολία στην κατάποση
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα
- Υγρό που βγαίνει από ένα τραύμα μετά από μια εγχείρηση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος

- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Τριχόπτωση

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Δυσπεψία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος

- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος
- Τριχόπτωση

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)

- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, γλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου, ινδικοκαρμίνιο και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμια λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pradaxa 110 mg είναι σκληρά καψάκια (περίπου 19 x 7 mm) με ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο κέλυφος και ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R110» στο σώμα του σκληρού καψακίου.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια) ή μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το

Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

και

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pradaxa 150 mg σκληρά καψάκια dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε ενήλικες για:

- να αποτρέψει θρόμβους αίματος στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό επεισόδιο) και άλλα αιμοφόρα αγγεία στο σώμα εάν έχετε μια μορφή ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα κινδύνου.
- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε παιδιά για:

- τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Pradaxa

Μην πάρετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που αιμορραγείτε.
- Σε περίπτωση που έχετε ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).

- Σε περίπτωση που έχετε αυξημένη τάση να αιμορραγείτε. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν λαμβάνετε φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής, όταν έχετε μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνετε ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσετε ανοιχτή ή όταν ο καρδιακός ρυθμός σας αποκαθίσταται στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή.
- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν παίρνετε από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε δρονεδρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C.
- Εάν έχετε λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραιώση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στο γιατρό σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν εμφανίσετε συμπτώματα ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν είχατε αιμορραγία πρόσφατα.
 - εάν έχετε κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν έχετε υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν πάσχετε από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν έχετε προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν λαμβάνετε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Pradaxa» παρακάτω.
 - εάν λαμβάνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν πάσχετε από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν πάσχετε από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν είστε άνω των 75 ετών.
 - εάν είστε ενήλικας ασθενής και ζυγίζετε 50 kg ή λιγότερο.
 - μόνο εάν χρησιμοποιείται για παιδιά: εάν το παιδί έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι έχετε συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστείτε καρδιακή προσβολή.
- εάν έχετε μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Pradaxa

- εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση:

Στην περίπτωση αυτή, το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.

- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να πάρετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν αισθανθείτε μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών σας ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη σας μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν πέσετε ή τραυματιστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα αν χτυπήσετε το κεφάλι σας. Παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί να εξεταστείτε από ένα γιατρό, καθώς μπορεί να διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι πάσχετε από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξετε θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Pradaxa, εάν παίρνετε ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδάρωνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
Εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν βεραπαμίλη, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να χρησιμοποιείτε μειωμένη δόση του Pradaxa ανάλογα με την πάθηση για την οποία συνταγογραφείται σε εσάς. Βλ. παράγραφο 3.
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Δε θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο ιατρός σας ότι είναι ασφαλές να το πάρετε. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγετε να μείνετε έγκυος όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε όσο διάστημα λαμβάνετε το Pradaxa.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Τα καψάκια Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω οι οποίοι είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια ολοκληρωτά. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας κάτω των 8 ετών.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Λάβετε το Pradaxa όπως συστήνεται για τις ακόλουθες καταστάσεις:

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg λαμβανόμενα ως ένα καψάκιο των **150 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν είστε **80 ετών ή μεγαλύτερος/η**, η συνιστώμενη δόση είναι 220 mg λαμβανόμενα ως ένα **καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Εάν λαμβάνετε **φάρμακα περιέχοντα βεραπαμίλη**, πρέπει να λαμβάνετε τη μειωμένη δόση Pradaxa των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**, καθώς ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί.

Εάν έχετε ένα **δυναμικά υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας**, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνταγογραφήσει μια δόση των 220 mg λαμβανόμενα ως **ένα καψάκιο των 110 mg δύο φορές την ημέρα**.

Μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν ο καρδιακός ρυθμός σας χρειάζεται να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται καρδιομετατροπή ή μέσω μιας επεμβατικής πράξης που ονομάζεται κατάλυση με καθετήρα για κολπική μαρμαρυγή. Παίρνετε το Pradaxa σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν έχει τοποθετηθεί ένα ιατροτεχνολογικό προϊόν (ενδοπρόθεση) σε ένα αιμοφόρο αγγείο για να το διατηρεί ανοιχτό σε μια επεμβατική πράξη που ονομάζεται διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης, μπορείτε να λάβετε θεραπεία με Pradaxa αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι έχει επιτευχθεί φυσιολογικός έλεγχος της πήξης του αίματος. Παίρνετε το Pradaxa σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.


Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Το Pradaxa πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Εφάπαξ δόση Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόγραμμα (mg) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε έτη του ασθενούς:

Βάρος [kg]	Ηλικία σε έτη										
	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	12 έως <13	13 έως <14	14 έως <15	15 έως <16	16 έως <17	17 έως <18	
>81	300 mg ως δύο καψάκια των 150 mg <i>ή</i> τέσσερα καψάκια των 75 mg										
71 έως <81											
61 έως <71											
51 έως <61	260 mg ως ένα καψάκιο των 110 mg συν ένα των 150 mg <i>ή</i> ένα των 110 mg συν δύο καψάκια των 75 mg										
41 έως <51	220 mg ως δύο καψάκια των 110 mg										
31 έως <41	185 mg ως ένα καψάκιο των 75 mg συν ένα των 110 mg										
26 έως <31	150 mg ως ένα καψάκιο των 150 mg <i>ή</i> δύο καψάκια των 75 mg										
21 έως <26	110 mg										
16 έως <21											
13 έως <16											
11 έως <13	Ένα καψάκιο των 75 mg										

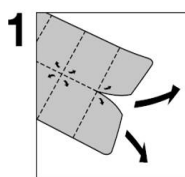
 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Πώς να πάρετε το Pradaxa

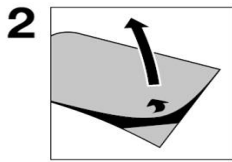
Το Pradaxa μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό, για να διασφαλισθεί η μεταφορά στο στομάχι. Μη συνθλίβετε, μασάτε ή αδειάζετε τα σφαιρίδια από το καψάκιο καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Οδηγίες για το άνοιγμα των κυψελών

Το ακόλουθο εικονόγραμμα δείχνει πώς να βγάλετε τα καψάκια από την κυψέλη



Απομακρύνετε μία ξεχωριστή κυψέλη από την ταινία κυψέλης σκίζοντας κατά μήκος της διάτρητης γραμμής



Αποκολλήστε το πίσω φύλλο της κυψέλης και απομακρύνετε το καψάκιο.

- Μην πιέζετε τα καψάκια Pradaxa μέσα από το φύλλο της κυψέλης.
- Μην ανοίγετε το φύλλο της κυψέλης, έως ότου χρειασθεί να λάβετε ένα καψάκιο.

Οδηγίες για τη φιάλη

- Πιέστε και στρίψτε για άνοιγμα.
- Αφού βγάλετε το καψάκιο, τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη και κλείστε ερμητικά τη φιάλη αμέσως αφού πάρετε τη δόση σας.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πάρει υπερβολικό αριθμό καψακίων. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Pradaxa

Μια δόση που ξεχάσατε να πάρετε μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μην διπλασιάσετε μια δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Pradaxa

Λάβετε το Pradaxa ακριβώς όπως σας συνταγογραφείται. Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσπεψία μετά τη λήψη του Pradaxa.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσετε σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας έχει υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακό σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα, αν εμφανίσετε μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Πρόληψη απόφραξης αγγείου του εγκεφάλου ή του σώματος από σχηματισμό θρόμβου αίματος που αναπτύσσεται μετά από μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Δυσπεψία
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Αίσθημα αδιαθεσίας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες, από το ορθό ή στον εγκέφαλο
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση, από μία χειρουργική τομή, από ένα τραύμα, από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)

- Τριχόπτωση

Σε μια κλινική μελέτη το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών και των πνευμόνων σας, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης επανεμφάνισης θρόμβων αίματος στις φλέβες των ποδιών σας και/ή των πνευμόνων σας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τη μύτη, στο στομάχι ή στο έντερο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Δυσπνεία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Αιμορραγία
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί μέσα σε μία άρθρωση ή από έναν τραυματισμό
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Δημιουργία αιματώματος
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Φαγούρα
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Έμετος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα ή από τον εγκέφαλο
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Μειώσεις του αριθμού ή ακόμα και έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος
- Τριχόπτωση

Στο κλινικό πρόγραμμα το ποσοστό καρδιακών προσβολών με Pradaxa ήταν υψηλότερο από αυτό της βαρφαρίνης. Η συνολική εμφάνιση ήταν χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε ανισορροπία στο ποσοστό

καρδιακών προσβολών στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με dabigatran έναντι των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία των θρόμβων αίματος και πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος σε παιδιά

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κυψέλη: Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Φιάλη: Εφόσον ανοιχθεί, το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.
- Το κέλυφος του καψακίου περιέχει καρραγενάνη, χλωριούχο κάλιο, διοξείδιο τιτανίου, ινδικοκαρμίνιο και υπρομελλόζη.
- Το μαύρο μελάνι εκτύπωσης περιέχει κόμμια λάκκας, μέλαν οξείδιο σιδήρου και υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pradaxa 150 mg είναι σκληρά καψάκια (περίπου 22 x 8 mm) με ένα αδιαφανές, ελαφρώς γαλάζιο κέλυφος και ένα αδιαφανές, λευκό σώμα. Το λογότυπο της Boehringer Ingelheim είναι εντυπωμένο στο κέλυφος και το «R150» στο σώμα του σκληρού καψακίου.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 60 x 1 σκληρά καψάκια, μια πολυσυσκευασία που περιέχει 3 συσκευασίες των 60 x 1 σκληρών καψακίων (180 σκληρά καψάκια) ή μια πολυσυσκευασία που περιέχει 2 συσκευασίες των 50 x 1 σκληρών καψακίων (100 σκληρά καψάκια) σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο. Επιπρόσθετα, το Pradaxa διατίθεται σε συσκευασίες οι οποίες περιέχουν 60 x 1 σκληρά καψάκια σε διάτρητες λευκές κυψέλες μίας δόσης από αργίλιο.

Αυτό το φάρμακο διατίθεται επίσης σε φιάλες πολυπροπυλενίου (από πλαστικό) με 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

και

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pradaxa 20 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 30 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 40 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 50 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 110 mg επικαλυμμένα κοκκία
Pradaxa 150 mg επικαλυμμένα κοκκία
dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε παιδιά για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Pradaxa

Μην χρησιμοποιήσετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει επί του παρόντος αιμορραγία.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει αυξημένη τάση να αιμορραγεί. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν το

- παιδί σας έχει μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνει ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσει ανοιχτή.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
 - Αν το παιδί σας παίρνει από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
 - Σε περίπτωση που το παιδί σας λαμβάνει από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
 - Σε περίπτωση που το παιδί σας λαμβάνει δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
 - Σε περίπτωση που στο παιδί σας χορηγείται ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
 - Εάν το παιδί σας έχει λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε στο παιδί σας Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στον γιατρό του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα ή αν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει ή είχε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν το παιδί σας έχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν το παιδί σας έχει πρόσφατα εμφανίσει αιμορραγία.
 - εάν το παιδί σας έχει κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν το παιδί σας έχει υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν το παιδί σας πάσχει από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν το παιδί σας έχει προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Pradaxa» παρακάτω.
 - εάν το παιδί σας λαμβάνει αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν το παιδί σας πάσχει από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι το παιδί σας έχει μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν το παιδί σας πάσχει από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν το παιδί σας έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν το παιδί σας έχει υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι το παιδί σας έχει συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστεί καρδιακή προσβολή.
- εάν το παιδί σας έχει μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Pradaxa

- εάν το παιδί σας χρειάζεται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση: Στην περίπτωση αυτή, το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να χορηγήσετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού σας.

- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη του παιδιού σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):
 - είναι πολύ σημαντικό να χορηγήσετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας αισθανθεί μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη του μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν το παιδί σας πέσει ή τραυματιστεί κατά τη διάρκεια της αγωγής, ιδιαίτερα αν το παιδί σας χτυπήσει το κεφάλι του. Παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί το παιδί σας να εξεταστεί από ένα γιατρό, καθώς μπορεί το παιδί σας να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
- αν γνωρίζετε ότι το παιδί σας πάσχει από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξει θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν στο παιδί σας χορηγούνται ή έχουν πρόσφατα χορηγηθεί άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας πριν πάρει το Pradaxa, εάν στο παιδί σας χορηγείται ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδάρωνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)

Το Pradaxa με τροφή και ποτό

Μην αναμειγνύετε τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa με γάλα ή μαλακή τροφή που περιέχει γαλακτοκομικά προϊόντα. Χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μόνο με χυμό μήλου ή μία από τις μαλακές τροφές που αναφέρονται στις οδηγίες χρήσης στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Κύηση και θηλασμός

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία μπορεί να μην είναι σχετικές στο πλαίσιο της θεραπείας του παιδιού σας.

Οι επιδράσεις του Pradaxa στην κύηση και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Μια έγκυος γυναίκα δεν θα πρέπει να παίρνει αυτό το φάρμακο εκτός εάν τη συμβουλευτεί ο ιατρός της ότι είναι ασφαλές να το πάρει. Μια γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγει να μείνει έγκυος όσο διάστημα λαμβάνει το Pradaxa.

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

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Pradaxa δεν έχει γνωστή επίδραση στην ικανότητα για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών μόλις είναι ικανά να καταπιούν μαλακή τροφή. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία βρεφών ηλικίας κάτω των 12 μηνών και παιδιών ηλικίας 8 ετών και άνω.

Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Το Pradaxa πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Το παιδί σας πρέπει να συνεχίσει να χρησιμοποιεί όλα τα άλλα φάρμακά του, εκτός εάν ο γιατρός του παιδιού σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Εφάπαξ δόση του Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόγραμμα (mg) για ασθενείς ηλικίας κάτω των 2,5 ετών. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σε κιλά (kg) και την ηλικία σε μήνες ή έτη του ασθενούς:

	Ηλικία σε μήνες										Ηλικία σε έτη		
	0 έως <1	1 έως <3	3 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <8	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12	1 έως <1,5	1,5 έως <2	2 έως <2,5
21 έως <26												140	180
16 έως <21											110	110	140
13 έως <16									80	100	100	110	140
11 έως <13							70	70	80	80	80	100	100
9 έως <11					50	60	60	60	60	70	70	80	80
7 έως <9			40	50	50	50	50	60	60	60	60	60	70
5 έως <7	20	20	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	
4 έως <5		20	20	20	20	40	40	40					
3 έως <4			20	20	20								
2,5 έως <3				20									

Βολικοί συνδυασμοί φακελίσκων για την επίτευξη των εφάπαξ δόσεων που συνιστώνται στον πίνακα δοσολόγησης παρέχονται παρακάτω. Είναι δυνατοί άλλοι συνδυασμοί.

20: Ένας φακελίσκος των 20 mg

40: Ένας φακελίσκος των 40 mg

50: Ένας φακελίσκος των 50 mg

60: Δύο φακελίσκοι των 30 mg

70: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 40 mg


80: Δύο φακελίσκοι των 40 mg

100: Δύο φακελίσκοι των 50 mg

110: Ένας φακελίσκος των 110 mg

140: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας φακελίσκος των 110 mg

180: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 150 mg

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Εφάπαξ δόση του Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόγραμμα (mg) για ασθενείς ηλικίας 2,5 ετών έως <12 ετών. Η δόση εξαρτάται από το βάρος σε κιλά (kg) και την ηλικία σε έτη του ασθενούς:

	Ηλικία σε έτη						
	2,5 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <7	7 έως <9	9 έως <10	10 έως <12
>81							330
71 έως <81					330	330	330
61 έως <71				330	330	330	330
51 έως <61			300	300	300	300	300
41 έως <51		260	260	260	260	260	260
31 έως <41	190	190	190	190	190	190	190
26 έως <31	180	180	180	180	180	180	180
21 έως <26	180	180	180	180	180	180	180
16 έως <21	140	140	140	140	140	140	140
13 έως <16	140	140	140	140	140	140	140
11 έως <13	110	110	110	110	110		
9 έως <11	80	80	80	80			
7 έως <9	70						

Βολικοί συνδυασμοί φακελίσκων για την επίτευξη των εφάπαξ δόσεων που συνιστώνται στον πίνακα δοσολόγησης παρέχονται παρακάτω. Είναι δυνατοί άλλοι συνδυασμοί.

70: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 40 mg

190: Ένας φακελίσκος των 40 mg συν ένας των 150 mg

80: Δύο φακελίσκοι των 40 mg

260: Ένας φακελίσκος των 110 mg συν ένας φακελίσκος των 150 mg


110: Ένας φακελίσκος των 110 mg

300: Δύο φακελίσκοι των 150 mg

140: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 110 mg

330: Τρεις φακελίσκοι των 110 mg

180: Ένας φακελίσκος των 30 mg συν ένας των 150 mg

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Αυτό το φάρμακο χορηγείται μαζί με χυμό μήλου ή μία από τις επιλογές μαλακής τροφής που αναφέρονται στις οδηγίες χρήσης. Μην αναμειγνύετε αυτό το φάρμακο με γάλα ή μαλακή τροφή που περιέχει γαλακτοκομικά προϊόντα.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό του παιδιού σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία του παιδιού σας.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν έχετε χορηγήσει υπερβολική ποσότητα από αυτό. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε στο παιδί σας το Pradaxa

Μια δόση που ξεχάσατε να χορηγήσετε μπορεί να χορηγηθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν μια δόση έχει ληφθεί μόνο εν μέρει, μην προσπαθήσετε να χορηγήσετε μια δεύτερη δόση στο ίδιο χρονικό σημείο. Χορηγήστε την επόμενη δόση όπως είναι προγραμματισμένο περίπου 12 ώρες αργότερα.

Εάν σταματήσετε να χορηγείτε το Pradaxa

Χορηγείτε το Pradaxa ακριβώς όπως συνταγογραφείται. Μη σταματήσετε να χορηγείτε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό του παιδιού σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας εμφανίσει δυσπεψία μετά τη χορήγηση του Pradaxa.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσει σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αποφασίσει να έχει το παιδί σας υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας άμεσα, αν το παιδί σας εμφανίσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ» («EXP»). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Πριν από την πρώτη χρήση, μην ανοίξετε τον σάκκο αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa για να προστατεύονται από την υγρασία.

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με τα επικαλυμμένα κοκκία και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 μηνών. Ο ανοιγμένος φακελίσκος δεν μπορεί να φυλαχθεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 20 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 20 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 30 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 30 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 40 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 40 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 50 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 50 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 110 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 110 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa 150 mg περιέχει επικαλυμμένα κοκκία με 150 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι τρυγικό οξύ, αραβικό κόμμι, υπρομελλόζη, διμεθικόνη 350, τάλκης, και υδροξυπροπυλοκυτταρίνη.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Οι φακελίσκοι των επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa περιέχουν υποκίτρινα επικαλυμμένα κοκκία.

Κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου περιέχει έναν σάκκο αλουμινίου ο οποίος με τη σειρά του περιέχει 60 φακελίσκους αλουμινίου ασημί χρώματος με επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa και ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Οδηγίες χρήσης

Μη χορηγήσετε τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa

- μέσω συρίγγων ή σωλήνων σίτισης
- με οτιδήποτε άλλο εκτός από τις μαλακές τροφές ή χυμό μήλου όπως υποδεικνύεται παρακάτω

Χορηγήστε τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa είτε με μαλακές τροφές είτε με χυμό μήλου. Οι οδηγίες παρέχονται παρακάτω στην ενότητα Α) για μαλακές τροφές και στην ενότητα Β) για χυμό μήλου.

Το παρασκευασμένο φάρμακο πρέπει να χορηγείται πριν από τα γεύματα για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής παίρνει την πλήρη δόση.

Χορηγήστε το παρασκευασμένο φάρμακο στον ασθενή αμέσως ή εντός 30 λεπτών μετά την ανάμειξη. Μη χορηγήσετε αυτό το φάρμακο εάν ήταν σε επαφή με την τροφή ή τον χυμό μήλου για περισσότερο από 30 λεπτά.

Σε περίπτωση ατελούς πρόσληψης του παρασκευασμένου φαρμάκου, μην εφαρμόσετε μια δεύτερη δόση, αλλά περιμένετε μέχρι το επόμενο χρονικό σημείο χορήγησης.

A) Χορήγηση των επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa με μαλακές τροφές

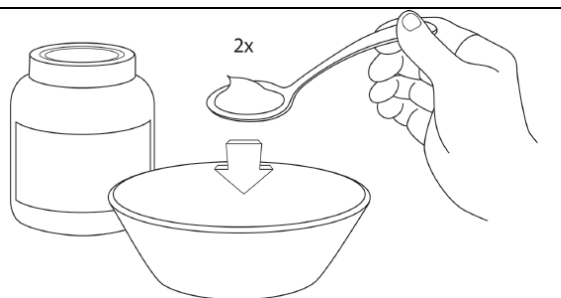
Η τροφή πρέπει να είναι σε θερμοκρασία δωματίου πριν την ανάμειξη με τα επικαλυμμένα κοκκία. Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί με μία από τις ακόλουθες μαλακές τροφές:

- Βρεφική κρέμα με ρυζάλευρο, παρασκευασμένη με νερό
- Πολτοποιημένα καρότα
- Χυμό μήλου (για τη χορήγηση με χυμό μήλου, βλέπε Β)
- Πολτοποιημένη μπανάνα

Μη χρησιμοποιείτε μαλακή τροφή που περιέχει γαλακτοκομικά προϊόντα.

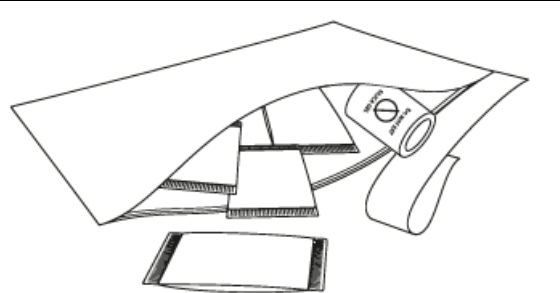
Βήμα 1 – Προετοιμάστε το φλιτζάνι ή το μπολ


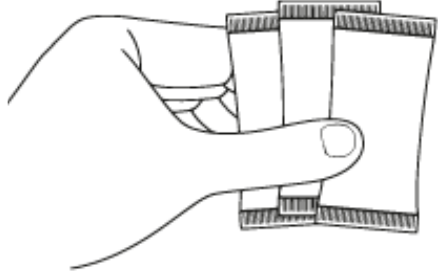
- Μεταφέρετε δύο κουταλάκια του γλυκού της μαλακής τροφής μέσα σε ένα μικρό φλιτζάνι ή μπολ.



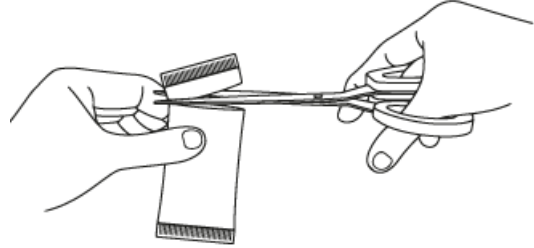
Βήμα 2 – Πάρτε τον(τους) φακελίσκο(ους)

- Κατά το πρώτο άνοιγμα, ανοίξτε τον ασημί σάκκο αλουμινίου κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι. Ο σάκκος αλουμινίου περιέχει 60 φακελίσκους ασημί χρώματος (φάρμακο) και ένα αποξηραντικό μέσο με την επιγραφή «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ].




<ul style="list-style-type: none"> Μην ανοίξετε ή καταναλώσετε το αποξηραντικό μέσο. 	 <p>ΜΗΝ ΦΑΤΕ ΤΟ ΑΠΟΞΗΡΑΝΤΙΚΟ ΜΕΣΟ</p>
<ul style="list-style-type: none"> Πάρτε τον απαιτούμενο αριθμό φακελίσκων με επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa σύμφωνα με τη συνταγογραφημένη δόση. Επιστρέψτε τους αχρησιμοποίητους φακελίσκους στον σάκκο αλουμινίου. 	

Βήμα 3 – Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους)

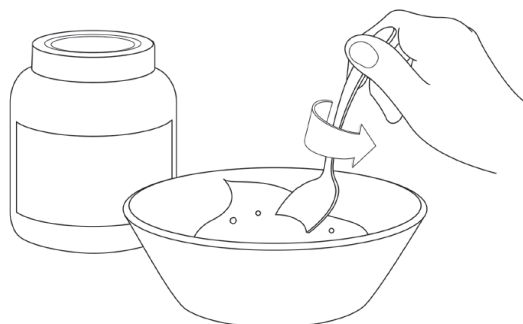
<ul style="list-style-type: none"> Πάρτε τον φακελίσκο που περιέχει τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa. Χτυπήστε ελαφρά τον φακελίσκο επάνω στο τραπέζι για να διασφαλίσετε ότι τα περιεχόμενα κατακάθονται στο κάτω μέρος. Κρατήστε τον φακελίσκο σε όρθια θέση. Ανοίξτε τον φακελίσκο κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι. 	
---	--

Βήμα 4 – Ρίξτε το περιεχόμενο του(των) φακελίσκου(ων)

<ul style="list-style-type: none"> Αδειάστε ολόκληρο το περιεχόμενο του φακελίσκου μέσα στο μικρό φλιτζάνι ή μπολ που περιέχει τη μαλακή τροφή. Επαναλάβετε τα Βήματα 3 και 4 εάν χρειάζονται περισσότεροι από ένας φακελίσκοι. 	
---	--

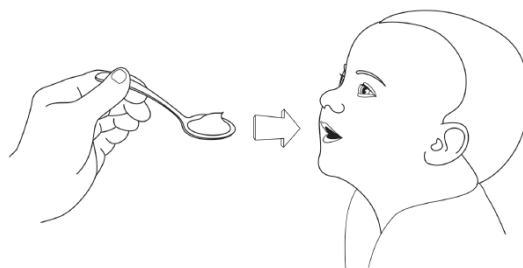
Βήμα 5 – Ανακατέψτε τη μαλακή τροφή για να αναμειξτε τα επικαλυμμένα κοκκία

- Ανακατέψτε τη μαλακή τροφή με το κουτάλι ταΐσματος για να αναμειξτε τελείως τα επικαλυμμένα κοκκία με τη μαλακή τροφή.



Βήμα 6 – Χορηγήστε τη μαλακή τροφή

- Χορηγήστε τη μαλακή τροφή με τα επικαλυμμένα κοκκία στον ασθενή αμέσως χρησιμοποιώντας το κουτάλι ταΐσματος.
- Διασφαλίστε ότι λαμβάνεται όλη η μαλακή τροφή.

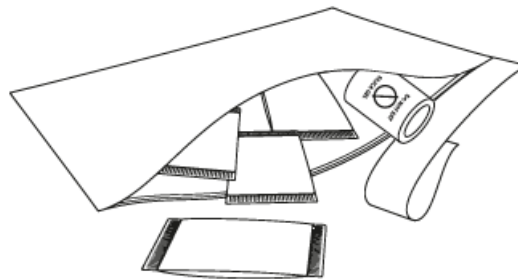


B) Χορήγηση των επικαλυμμένων κοκκίων Pradaxa με χυμό μήλου

Βήμα 1 – Έχετε ένα φλιτζάνι με χυμό μήλου έτοιμο πριν από το επόμενο βήμα

Βήμα 2 – Πάρτε τον(τους) φακελίσκο(ους)

- Κατά το πρώτο άνοιγμα, ανοίξτε τον ασημί σάκκο αλουμινίου κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι. Ο σάκκος αλουμινίου περιέχει 60 φακελίσκους ασημί χρώματος (φάρμακο) και ένα αποξηραντικό μέσο με την επιγραφή «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ].

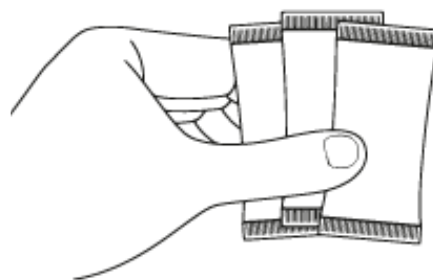


- Μην ανοίξετε ή καταναλώσετε το αποξηραντικό μέσο.



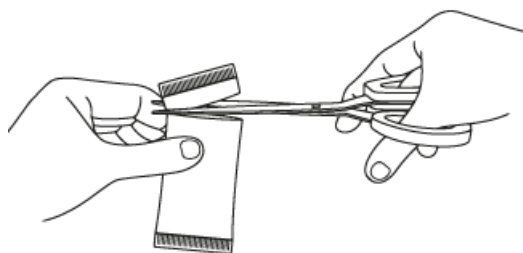
**ΜΗΝ ΦΑΤΕ ΤΟ
ΑΠΟΞΗΡΑΝΤΙΚΟ
ΜΕΣΟ**

- Πάρτε τον απαιτούμενο αριθμό φακελίσκων με επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa σύμφωνα με τη συνταγογραφημένη δόση.
- Επιστρέψτε τους αχρησιμοποίητους φακελίσκους στον σάκκο αλουμινίου.



Βήμα 3 – Ανοίξτε τον(τους) φακελίσκο(ους)

- Πάρτε τον φακελίσκο που περιέχει τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa.
- Χτυπήστε ελαφρά τον φακελίσκο επάνω στο τραπέζι για να διασφαλίσετε ότι τα περιεχόμενα κατακάθονται στο κάτω μέρος.
- Κρατήστε τον φακελίσκο σε όρθια θέση.
- Ανοίξτε τον φακελίσκο κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι.



Βήμα 4 – Χορηγήστε τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa με τον χυμό μήλου

- Χορηγήστε όλα τα επικαλυμμένα κοκκία απευθείας από τον φακελίσκο ή χρησιμοποιώντας ένα κουτάλι ταΐσματος μέσα στο στόμα του παιδιού και προσφέρετε στο παιδί όσο χυμό μήλου χρειάζεται για να καταπιεί τα επικαλυμμένα κοκκία.
- Επιθεωρήστε το στόμα του παιδιού για να διασφαλίσετε ότι όλα τα επικαλυμμένα κοκκία έχουν καταποθεί.
- Προαιρετικά: Εάν τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa αναμειχθούν στο φλιτζάνι με τον χυμό μήλου, αρχίστε με μια μικρή ποσότητα χυμού μήλου (που το παιδί σας μπορεί να πιει τελείως) και διασφαλίστε ότι έχουν ληφθεί όλα τα επικαλυμμένα κοκκία. Εάν έχουν κολλήσει επικαλυμμένα κοκκία στο φλιτζάνι, προσθέστε μια άλλη μικρή ποσότητα χυμού μήλου και χορηγήστε ξανά στο παιδί σας. Επαναλάβετε μέχρι να μην απομένουν επικαλυμμένα κοκκία κολλημένα στο φλιτζάνι.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pradaxa 6,25 mg/ml κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα dabigatran etexilate

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Pradaxa
3. Πώς να πάρετε το Pradaxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pradaxa και ποια είναι η χρήση του

Το Pradaxa περιέχει τη δραστική ουσία dabigatran etexilate και ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιπηκτικά. Δρα εμποδίζοντας μια ουσία του οργανισμού που εμπλέκεται στο σχηματισμό θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa χρησιμοποιείται σε παιδιά για τη θεραπεία των θρόμβων αίματος και για την πρόληψη επανεμφάνισης θρόμβων αίματος.

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Pradaxa

Μην χρησιμοποιήσετε το Pradaxa

- Σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο dabigatran etexilate ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει επί του παρόντος αιμορραγία.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει ασθένεια σε όργανο του σώματος η οποία αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (π.χ. έλκος στομάχου, τραυματισμό ή αιμορραγία στον εγκέφαλο, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση του εγκεφάλου ή των οφθαλμών).
- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει αυξημένη τάση να αιμορραγεί. Αυτή μπορεί να είναι είτε εκ γενετής, είτε άγνωστης αιτιολογίας ή εξαιτίας άλλων φαρμάκων.
- Εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα για την αποφυγή πήξης του αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, rivaroxaban, apixaban ή ηπαρίνη), εκτός από την αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής ή όταν το παιδί σας έχει μια φλεβική ή αρτηριακή γραμμή και λαμβάνει ηπαρίνη μέσω αυτής για να τη διατηρήσει ανοιχτή.

- Σε περίπτωση που το παιδί σας έχει σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατική νόσο που θα μπορούσε πιθανώς να προκαλέσει θάνατο.
- Αν το παιδί σας παίρνει από του στόματος κετοκοναζόλη ή ιτρακοναζόλη, φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας λαμβάνει από του στόματος κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση.
- Σε περίπτωση που το παιδί σας λαμβάνει δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού.
- Σε περίπτωση που στο παιδί σας χορηγείται ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης, ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C
- Εάν το παιδί σας έχει λάβει τεχνητή καρδιακή βαλβίδα η οποία απαιτεί μόνιμη αραίωση του αίματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν δώσετε στο παιδί σας Pradaxa. Μπορεί επίσης να χρειασθεί να μιλήσετε στον γιατρό του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο εάν το παιδί σας εμφανίσει συμπτώματα ή αν το παιδί σας πρόκειται να υποβληθεί σε επέμβαση.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας έχει ή είχε στο παρελθόν κάποιες καταστάσεις ή ασθένειες, ιδιαίτερα κάποια από αυτές που συμπεριλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα:

- εάν το παιδί σας έχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
 - εάν το παιδί σας έχει πρόσφατα εμφανίσει αιμορραγία.
 - εάν το παιδί σας έχει κάνει χειρουργική αφαίρεση ιστού (βιοψία) τον τελευταίο μήνα.
 - εάν το παιδί σας έχει υποστεί κάποιο σοβαρό τραυματισμό (π.χ. κάταγμα οστού, τραύμα κεφαλής ή οποιοδήποτε άλλο τραύμα που απαιτεί χειρουργική επέμβαση).
 - εάν το παιδί σας πάσχει από φλεγμονή του οισοφάγου ή του στομάχου.
 - εάν το παιδί σας έχει προβλήματα παλινδρόμησης γαστρικού υγρού στον οισοφάγο.
 - εάν το παιδί σας λαμβάνει φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Βλ. «Άλλα φάρμακα και Pradaxa» παρακάτω.
 - εάν το παιδί σας λαμβάνει αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, πιροξικάμη.
 - εάν το παιδί σας πάσχει από λοίμωξη της καρδιάς (βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα).
 - εάν γνωρίζετε ότι το παιδί σας έχει μειωμένη νεφρική λειτουργία, ή εάν το παιδί σας πάσχει από αφυδάτωση (τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν αίσθημα δίψας και μειωμένες ποσότητες σκουρόχρωμων (συμπυκνωμένων) / αφρωδών ούρων).
 - εάν το παιδί σας έχει λοίμωξη γύρω από τον εγκέφαλο ή εντός του εγκεφάλου.
- εάν το παιδί σας έχει υποστεί καρδιακή προσβολή ή αν έχει διαγνωσθεί ότι το παιδί σας έχει συνθήκες που αυξάνουν τον κίνδυνο να υποστεί καρδιακή προσβολή.
- εάν το παιδί σας έχει μια ηπατική νόσο, η οποία σχετίζεται με αλλαγές στις εξετάσεις αίματος. Η χρήση αυτού του φαρμάκου δε συνιστάται στην περίπτωση αυτή.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Pradaxa

- εάν το παιδί σας χρειάζεται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση: Στην περίπτωση αυτή, το Pradaxa χρειάζεται να διακοπεί προσωρινά εξαιτίας αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας κατά τη διάρκεια και σύντομα μετά την επέμβαση. Είναι πολύ σημαντικό να χορηγήσετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού σας.
- εάν μια χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει καθετήρα ή ένεση στη σπονδυλική στήλη του παιδιού σας (π.χ. για επισκληρίδιο αναισθησία/αναισθησία με ενδορραχιαία έγχυση ή μείωση του πόνου):

- είναι πολύ σημαντικό να χορηγήσετε το Pradaxa πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση ακριβώς τις ώρες που σας έχει πει ο γιατρός του παιδιού σας.
 - ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας αισθανθεί μούδιασμα ή αδυναμία των ποδιών ή προβλήματα με το έντερο ή την ουροδόχο κύστη του μετά το πέρας της αναισθησίας, διότι είναι απαραίτητη επείγουσα φροντίδα.
- εάν το παιδί σας πέσει ή τραυματιστεί κατά τη διάρκεια της αγωγής, ιδιαίτερα αν το παιδί σας χτυπήσει το κεφάλι του. Παρακαλούμε να ζητήσετε επείγοντως ιατρική φροντίδα. Μπορεί να χρειασθεί το παιδί σας να εξεταστεί από ένα γιατρό, καθώς μπορεί το παιδί σας να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.
 - αν γνωρίζετε ότι το παιδί σας πάσχει από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλεί αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα), ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας. Αυτός θα αποφασίσει αν χρειάζεται να αλλάξει θεραπεία.

Άλλα φάρμακα και Pradaxa

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν στο παιδί σας χορηγούνται ή έχουν πρόσφατα χορηγηθεί άλλα φάρμακα. **Ειδικότερα, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας πριν πάρει το Pradaxa, εάν στο παιδί σας χορηγείται ένα από τα φάρμακα που παρατίθενται παρακάτω:**

- Φάρμακα που μειώνουν τη δημιουργία θρόμβων αίματος (π.χ. βαρφαρίνη, phenprocoumon, ασενοκουμαρόλη, ηπαρίνη, κλοπιδογρέλη, prasugrel, ticagrelor, rivaroxaban, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- Φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) εκτός εάν εφαρμόζονται μόνο στο δέρμα
- Φάρμακα για τον μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (π.χ. αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη).
- Φάρμακα για την πρόληψη απόρριψης οργάνων μετά από μεταμόσχευση (π.χ. tacrolimus, κυκλοσπορίνη)
- Ένα προϊόν συνδυασμού γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (ένα αντικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C)
- Αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα φάρμακα (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ιβουπροφαίνη, δικλοφενάκη)
- Βαλσαμόχορτο (St John's wort) ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ονομάζονται εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης
- Ριφαμπικίνη ή κλαριθρομυκίνη (δύο αντιβιοτικά)
- Αντικά φάρμακα για το AIDS (π.χ. ριτοναβίρη)
- Ορισμένα φάρμακα για την αγωγή της επιληψίας (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)

Κύηση και θηλασμός

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Πληροφορίες σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία δεν θα είναι σχετικές στο πλαίσιο της θεραπείας του παιδιού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 μηνών. Πληροφορίες σχετικά με την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων δεν θα είναι σχετικές στο πλαίσιο της θεραπείας του παιδιού σας.

3. Πώς να πάρετε το Pradaxa

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Υπάρχουν άλλες κατάλληλες ανά ηλικία δοσολογικές μορφές για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ηλικίας 1 έτους και άνω.


Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Το Pradaxa πρέπει να λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, μία δόση το πρωί και μία δόση το βράδυ, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από την ηλικία και το βάρος. Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση κατά την πορεία της αγωγής. Το παιδί σας πρέπει να συνεχίσει να χρησιμοποιεί όλα τα άλλα φάρμακά του, εκτός εάν ο γιατρός του παιδιού σας ορίσει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε κάποια από αυτά.

Εφάπαξ δόση Pradaxa για χορήγηση δύο φορές την ημέρα σε χιλιοστόλιτρα (ml) κατά βάρος σε κιλά (kg) και ηλικία σε μήνες του ασθενούς:

		Ηλικία σε μήνες											
		<1	1 έως <2	2 έως <3	3 έως <4	4 έως <5	5 έως <6	6 έως <7	7 έως <8	8 έως <9	9 έως <10	10 έως <11	11 έως <12
Βάρος [kg]	13 έως <16											12 ml	12 ml
	11 έως <13									10 ml	10 ml	10 ml	11 ml
	9 έως <11						7 ml	7 ml	8 ml	8 ml	9 ml	9 ml	9 ml
	7 έως <9				5 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml	7 ml	7 ml	8 ml	8 ml
	5 έως <7	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	6 ml	6 ml	6 ml	7 ml
	4 έως <5	2 ml	3 ml	3 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml		
	3 έως <4	2 ml	2 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml						
2,5 έως <3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml	3 ml								

 Σημαίνει ότι δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση.

πόσιμο διάλυμα [ml]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
περιέχει dabigatran etexilate [mg]	12,50	18,75	25,00	31,25	37,50	43,75	50,00	56,25	62,50	68,75	75,00

Οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση του πόσιμου διαλύματος Pradaxa

Το πόσιμο διάλυμα Pradaxa παρασκευάζεται από τη σκόνη Pradaxa, ένα γλυκαντικό (σουκραλόζη) και έναν διαλύτη. Χορηγείται με μια δοσιμετρική πιπέτα μέσα στο στόμα του παιδιού σας. Το πόσιμο διάλυμα Pradaxa δεν πρέπει να αναμειγνύεται με γάλα, άλλα ποτά ή τροφή.

Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος και τη χορήγηση με τη δοσιμετρική πιπέτα παρέχονται στις «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Οι οδηγίες χρήσης περιλαμβάνουν όλα τα βήματα που είναι απαραίτητα για τη σωστή παρασκευή αυτού του φαρμάκου και τη χορήγησή του στον ασθενή. Αυτό το φάρμακο πρέπει να παρασκευάζεται από έναν γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό. Οι μη επαγγελματίες φροντιστές μπορούν να παρασκευάσουν το πόσιμο διάλυμα εάν ο επαγγελματίας υγείας καθορίσει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να ακολουθούνται όλα τα βήματα στις οδηγίες χρήσης. Σε περίπτωση που ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας σας έχει παραδώσει το παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα, παρακαλείστε να ακολουθήσετε τα βήματα 11-22 των οδηγιών χρήσης.

Αλλαγή αντιπηκτικής θεραπείας

Χωρίς ειδική καθοδήγηση από τον γιατρό του παιδιού σας μην αλλάξετε την αντιπηκτική θεραπεία του παιδιού σας.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Pradaxa από την κανονική

Η λήψη υπερβολικής δόσης αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν έχετε χορηγήσει υπερβολική ποσότητα από αυτό. Διατίθενται ειδικές επιλογές θεραπείας.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε στο παιδί σας το Pradaxa

Μια δόση που ξεχάσατε να χορηγήσετε μπορεί να χορηγηθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μια δόση που ξεχάσατε πρέπει να παραληφθεί εάν ο εναπομένον χρόνος είναι κάτω των 6 ωρών πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Μη χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν μια δόση έχει ληφθεί μόνο εν μέρει, μην προσπαθήσετε να χορηγήσετε μια δεύτερη δόση στο ίδιο χρονικό σημείο. Χορηγήστε την επόμενη δόση όπως είναι προγραμματισμένο περίπου 12 ώρες αργότερα.

Εάν σταματήσετε να χορηγείτε το Pradaxa

Χορηγείτε το Pradaxa ακριβώς όπως συνταγογραφείται. Μη σταματήσετε να χορηγείτε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό του παιδιού σας, διότι ο κίνδυνος δημιουργίας θρόμβου αίματος μπορεί να είναι υψηλότερος εάν σταματήσετε τη θεραπεία πολύ νωρίς.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό του παιδιού σας εάν το παιδί σας εμφανίσει δυσπεψία μετά τη χορήγηση του Pradaxa.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Pradaxa επηρεάζει την πήξη του αίματος, έτσι οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με σημεία όπως μώλωπες ή αιμορραγία. Μείζονες ή σοβαρές αιμορραγίες μπορεί να συμβούν, αυτές αποτελούν τις περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και, ανεξαρτήτως του σημείου εντόπισης, μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία, απειλητικές για τη ζωή ή ακόμα και θανατηφόρες εκβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αιμορραγίες μπορεί να μην είναι εμφανείς.

Εάν το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας το οποίο δε σταματά μόνο του ή αν εμφανίσει σημάδια εκτεταμένης αιμορραγίας (εξαιρετική αδυναμία, κόπωση, ωχρότητα, ζάλη, κεφαλαλγία ή ανεξήγητο οίδημα) συμβουλευτείτε άμεσα το γιατρό του παιδιού σας. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αποφασίσει να έχει το παιδί σας υπό στενότερη παρακολούθηση ή να αλλάξει το φάρμακο.

Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας άμεσα, αν το παιδί σας εμφανίσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι καταγεγραμμένες παρακάτω, ομαδοποιημένες κατά το πόσο συχνά μπορεί να εμφανιστούν.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- Πτώση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα
- Πτώση στον αριθμό των αιμοπεταλίων στο αίμα
- Δερματικό εξάνθημα με χαρακτηριστικά σκούρα, κόκκινα, υπερυψωμένα, κνιδωτικά πρηξίματα που προκαλείται από αλλεργική αντίδραση
- Ξαφνική αλλαγή του δέρματος η οποία επηρεάζει το χρώμα και την εμφάνισή του
- Δημιουργία αιματώματος
- Ρινορραγία
- Παλινδρόμηση γαστρικού υγρού στον οισοφάγο
- Έμετος
- Αίσθημα αδιαθεσίας
- Συχνές μαλακές ή υδαρείς εντερικές κινήσεις
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- Μείωση του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί στο στομάχι ή στο έντερο, από τον εγκέφαλο, από το ορθό, από το πέος/τον κόλπο ή την ουροφόρο οδό (συμπεριλαμβανομένου του αίματος στα ούρα που χρωματίζει τα ούρα ροζ ή κόκκινα) ή κάτω από το δέρμα
- Πτώση στην ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (η ουσία των ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μείωση στην αναλογία των κυττάρων του αίματος
- Φαγούρα
- Βήχας που περιέχει αίμα ή πτύελα χρωματισμένα στο χρώμα του αίματος
- Πόνος στην κοιλιά ή στο στομάχι
- Φλεγμονή στον οισοφάγο και το στομάχι
- Αλλεργική αντίδραση
- Δυσκολία στην κατάποση
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των ματιών, που προκαλείται από προβλήματα του ήπατος ή του αίματος

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Έλλειψη λευκών αιμοσφαιρίων (τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση λοιμώξεων)
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί οίδημα του προσώπου ή του λαιμού
- Δυσκολία στην αναπνοή ή συριγμός
- Αιμορραγία
- Αιμορραγία που μπορεί να συμβεί σε μία άρθρωση ή από ένα τραύμα, από μία χειρουργική τομή, ή από το σημείο εισόδου μιας ένεσης ή από το σημείο εισόδου ενός καθετήρα σε μια φλέβα
- Αιμορραγία μπορεί να συμβεί από τις αιμορροΐδες
- Έλκος στο στομάχι ή στο έντερο (συμπεριλαμβανομένου του έλκους στον οισοφάγο)
- Ασυνήθιστα εργαστηριακά αποτελέσματα της ηπατικής λειτουργίας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pradaxa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Αυτό το φάρμακο παρασκευάζεται από τρία συστατικά τα οποία μπορεί να έχουν διαφορετικές ημερομηνίες λήξης. Να μην παρασκευάζετε και χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά τη συντομότερη ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί μετά την «ΛΗΞΗ» («EXP»). Σημειώστε ότι τα επιμέρους συστατικά μπορεί να έχουν μεταγενέστερες ημερομηνίες λήξης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Εφόσον ο σάκκος αλουμινίου που περιέχει τους φακελίσκους με την κόνι για πόσιμο διάλυμα Pradaxa και το αποξηραντικό μέσο ανοιχθεί, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 4 μηνών. Ο ανοιγμένος φακελίσκος δεν μπορεί να φυλαχθεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα.

Αφού παρασκευαστεί, το πόσιμο διάλυμα στη φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για έως και 18 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C (ψυγείο) ή, εάν χρειάζεται, για έως και 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20-25°C). Οι φιάλες πρέπει να φυλάσσονται σε όρθια θέση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pradaxa

- Η δραστική ουσία είναι το dabigatran. Κάθε ml ανασυσταμένου πόσιμου διαλύματος περιέχει 6,25 mg dabigatran etexilate (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά της κόνεως για πόσιμο διάλυμα Pradaxa είναι μαννιτόλη και υδροξυπροπυλική κυτταρίνη.

- Ο διαλύτης για το πόσιμο διάλυμα Pradaxa περιέχει τρυγικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) και κεκαθαρισμένο ύδωρ.
- Οι φακελίσκοι σουκραλόζης περιέχουν σουκραλόζη.

Εμφάνιση του Pradaxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Pradaxa κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα παρέχεται ως διάφορα συστατικά για ανασύσταση σε ένα κιτ το οποίο περιέχει:

- 1 κουτί που περιέχει την κόνη για πόσιμο διάλυμα Pradaxa.
Οι 30 φακελίσκοι αλουμινίου είναι συσκευασμένοι μέσα σε έναν σάκκο αλουμινίου που περιέχει επίσης ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]). Κάθε φακελίσκος περιέχει 180,4 mg κόνεως για πόσιμο διάλυμα. Η κόνη για πόσιμο διάλυμα Pradaxa είναι υποκίτρινη-λευκή κόνη.
- 30 κουτιά τα οποία αναφέρονται ως μεμονωμένες συσκευασίες παρασκευής.
Κάθε συσκευασία περιέχει έναν λευκό φακελίσκο αλουμινίου με 70 mg κόνεως σουκραλόζης (λευκή έως υπόλευκη κόνη), μία γυάλινη φιάλη χρώματος κεχριμπαρι με βιδωτό πώμα που περιέχει 28 ml διαλύτη (διαυγές, άχρωμο διάλυμα) για την παρασκευή του πόσιμου διαλύματος, δύο δοσιμετρικές πιπέτες (12 ml) και έναν προσαρμογέα για τη φιάλη.

Οι δοσιμετρικές πιπέτες (CE 0124) και ο προσαρμογέας (CE) που περιλαμβάνονται στη συσκευασία είναι ιατροτεχνολογικά προϊόντα.

Στη δοσιμετρική πιπέτα των 12 ml, είναι τυπωμένη μια κλίμακα από 0 έως 12 ml με διαβαθμίσεις των 0,25 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Γερμανία

Παρασκευαστής

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Οδηγίες χρήσης

Pradaxa 6,25 mg/ml κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα

Διαβάστε τις οδηγίες πριν τη χρήση



Έχετε λάβει ένα κιτ πόσιμου διαλύματος που περιέχει 30 συσκευασίες παρασκευής και έναν σάκκο αλουμινίου που περιέχει 30 φακελίσκους ασημί χρώματος. Ένας φακελίσκος ασημί χρώματος περιέχει υποκίτρινη-λευκή σκόνη (φάρμακο) για την παρασκευή πόσιμου διαλύματος. Ο σάκκος αλουμινίου περιέχει επίσης ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]) για να διατηρεί το φάρμακο ξηρό.

Οι οδηγίες χρήσης περιλαμβάνουν όλα τα βήματα που είναι απαραίτητα για τη σωστή παρασκευή του πόσιμου διαλύματος και τη χορήγηση στον ασθενή. Το πόσιμο διάλυμα πρέπει να παρασκευάζεται από έναν γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό. Οι μη επαγγελματίες φροντιστές μπορούν να παρασκευάσουν το πόσιμο διάλυμα εάν ο θεράπων ιατρός καθορίσει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Πρέπει να ακολουθούνται όλα τα βήματα στις οδηγίες χρήσης. Σε περίπτωση που ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας σας έχει παραδώσει το παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα, παρακαλείστε να ακολουθήσετε τα βήματα 11-22.

Μπορείτε να διατηρήσετε το παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 18 ώρες σε ψυγείο. Χορηγήστε δύο δόσεις την ημέρα με διάστημα όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

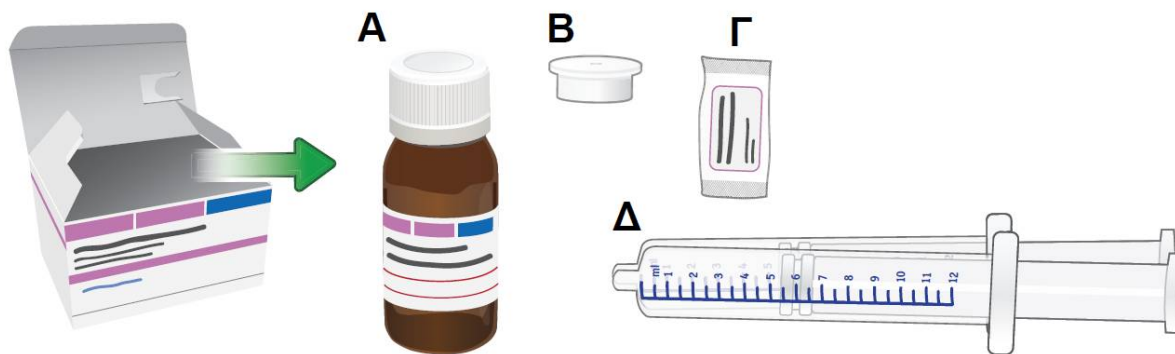
Προμήθειες για την παρασκευή του φαρμάκου

Θα χρειαστείτε τις ακόλουθες προμήθειες για να παρασκευάσετε το φάρμακο, οι οποίες περιλαμβάνονται σε κάθε μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής:

- A. Φιάλη που περιέχει 28 ml διαλύτη.
- B. Προσαρμογέα πιπέτας.
- Γ. Λευκό (σουκραλόζη) φακελίσκο που περιέχει γλυκαντικό.
- Δ. 2 Δοσιμετρικές πιπέτες (12 ml).

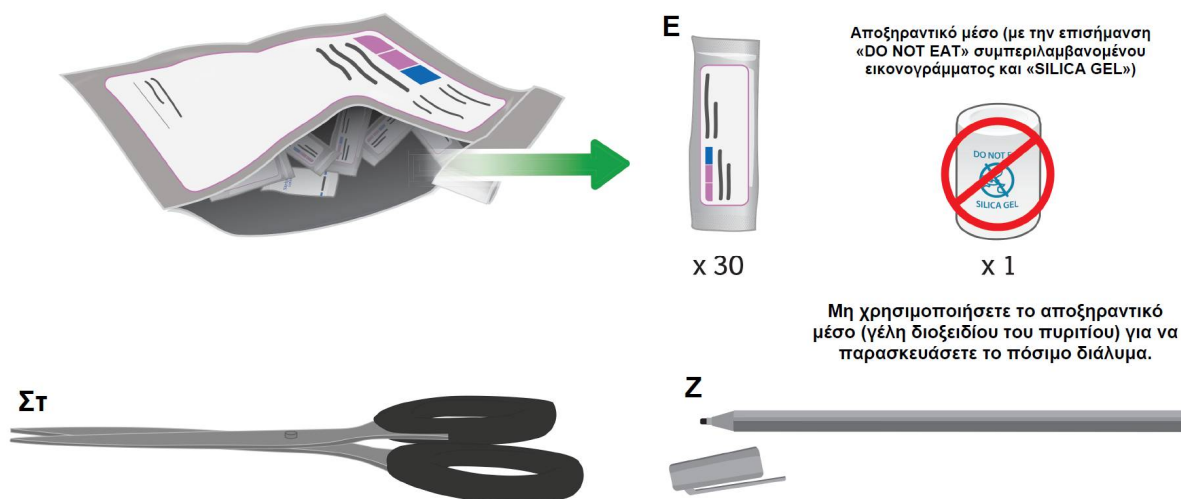


Απορρίψτε τη δοσιμετρική πιπέτα μετά τη χρήση (μία χρήση μόνο).



Θα χρειαστείτε τις ακόλουθες επιπλέον προμήθειες, οι οποίες δεν περιλαμβάνονται σε κάθε μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής:

- Ε. Ασημί (dabigatran etexilate) φακελάκι που περιέχει τη σκόνη του φαρμάκου, ο οποίος περιλαμβάνεται στον σάκκο αλουμινίου.
- Στ. Ψαλίδι (δεν παρέχεται).
- Ζ. Στυλό (δεν παρέχεται).



Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Διαβάστε όλες τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις πριν παρασκευάσετε το φάρμακο.



Προειδοποιήσεις

- Φυλάξτε το παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα στη φιάλη για έως και 18 ώρες σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C. Το πόσιμο διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C έως 25°C).
- Απορρίψτε με ασφάλεια κάθε αχρησιμοποίητο πόσιμο διάλυμα που απομένει στη φιάλη μετά τις 18 ώρες.
- Μην παρασκευάζετε το πόσιμο διάλυμα με κανένα άλλο υγρό εκτός από τον διαλύτη που περιέχεται στο κιτ.
- Μην αναμειγνύετε το παρασκευασμένο πόσιμο διάλυμα με γάλα, άλλα ροφήματα, βρεφικό γάλα ή οποιουδήποτε είδους τροφή.
- Μη χρησιμοποιείτε καμία άλλη δοσιμετρική συσκευή εκτός από τις δοσιμετρικές πιπέτες που περιέχονται στο κιτ για τη μέτρηση και χορήγηση μιας δόσης αυτού του φαρμάκου.
- Μη θερμαίνετε το πόσιμο διάλυμα.



Συστάσεις προσοχής

- Για την αποφυγή μειωμένης δόσης του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι ρίχνετε όλα τα περιεχόμενα του ασημί φακελίσκου (φάρμακο) μέσα στη φιάλη διαλύτη.
- Φροντίστε να ρυθμίσετε τη δοσιμετρική πιπέτα προσεκτικά στη συνταγογραφημένη δόση. Ελέγξτε τη δόση πριν τη χορήγηση.
- Το διάστημα μεταξύ των δόσεων αυτού του φαρμάκου πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.
- Εάν μια δόση παραλειφθεί για οποιονδήποτε λόγο, η δόση που έχει ξεχαστεί μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση.
- Εάν μια δόση που παραλείφθηκε δεν μπορεί να ληφθεί έως και 6 ώρες πριν την επόμενη προγραμματισμένη δόση, αγνοήστε τη δόση που παραλείφθηκε και χορηγήστε την επόμενη δόση όπως είναι προγραμματισμένο.
- **Μη** χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε μια μεμονωμένη δόση που ξεχάσατε ή μια ατελή πρόσληψη δόσης.
- **Μην** χρησιμοποιείτε σωλήνες σίτισης.

A Παρασκευάστε το πόσιμο διάλυμα

1 Τοποθετήστε έναν ασημί φακελίσκο (dabigatran etexilate) μέσα σε μια μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής

- A. Τοποθετήστε 1 ασημί φακελίσκο από τον σάκκο αλουμινίου μέσα σε κάθε μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής.
- B. Ο σάκκος περιέχει ένα αποξηραντικό μέσο (με την επισήμανση «DO NOT EAT» [ΜΗΝ ΤΟ ΦΑΤΕ] συμπεριλαμβανομένου εικονογράμματος και «SILICA GEL» [ΓΕΛΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΡΙΤΙΟΥ]) για να διατηρεί τα περιεχόμενα ξηρά.

Μη χρησιμοποιήσετε το αποξηραντικό μέσο για να παρασκευάσετε το πόσιμο διάλυμα.

- Γ. Πριν από κάθε χρήση, βεβαιωθείτε ότι κάθε μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής περιέχει: 1 φιάλη, 1 ασημί (dabigatran etexilate) φακελίσκο, 1 λευκό (σουκραλόζη) φακελίσκο, 1 προσαρμογέα και 2 δοσιμετρικές πιπέτες (12 ml).

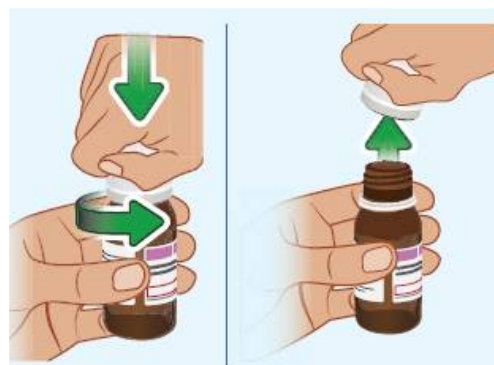
Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε, βεβαιωθείτε ότι έχετε ολοκληρώσει το Βήμα 1 πριν ταξιδέψετε για όλες τις δόσεις που πρόκειται να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια του ταξιδιού.

Για να αποφύγετε να παρασκευάσετε το πόσιμο διάλυμα χωρίς φάρμακο, συνιστάται να συμπληρώσετε όλες τις μεμονωμένες συσκευασίες παρασκευής με τον ασημί φακελίσκο τη χρονική στιγμή που παρασκευάζετε την πρώτη δόση ενός νέου κιτ πόσιμου διαλύματος.



2 Προετοιμάστε τη φιάλη

- Δ. Πάρτε τη φιάλη με τον διαλύτη από τη μεμονωμένη συσκευασία παρασκευής.
- Ε. Ανοίξτε τη φιάλη σε όρθια θέση πιέζοντας προς τα κάτω το πώμα ασφαλείας για παιδιά και ταυτόχρονα περιστρέφοντας το πώμα αριστερόστροφα.
- Στ. Αφήστε τη φιάλη ανοιχτή επάνω στο τραπέζι.



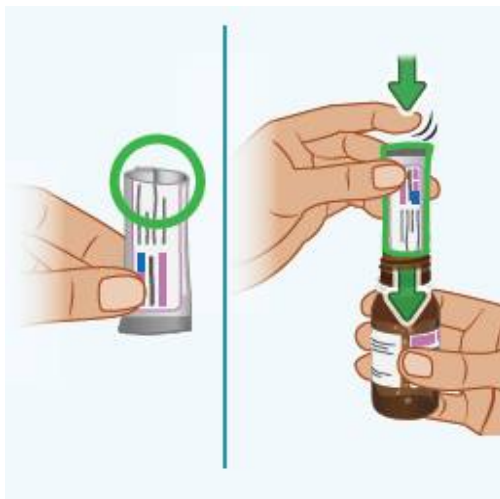
3 Ανοίξτε τον ασημί (dabigatran etexilate) φακελίσκο

- A. Πάρτε τον **ασημί (dabigatran etexilate) φακελίσκο** που περιέχει τη σκόνη (φάρμακο).
- B. Χτυπήστε ελαφρά τον ασημί φακελίσκο επάνω στο τραπέζι για να διασφαλίσετε ότι τα περιεχόμενα του ασημί φακελίσκου κατακάθονται στο κάτω μέρος.
- Γ. Κρατήστε τον ασημί φακελίσκο σε όρθια θέση.
- Δ. Ανοίξτε τον ασημί φακελίσκο κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι.



4 Ρίξτε τα περιεχόμενα του ασημί φακελίσκου

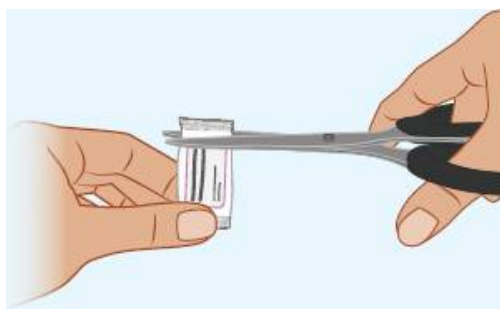
- A. Κρατήστε και συμπίεστε τον ασημί φακελίσκο για να διασφαλίσετε κυκλικό άνοιγμα.
- B. Ρίξτε προσεκτικά όλο το περιεχόμενο του ασημί φακελίσκου (φάρμακο) μέσα στη φιάλη, κτυπώντας ελαφρά τον φακελίσκο μέχρι να αδειάσει.



Για την αποφυγή μειωμένης δόσης του φαρμάκου, βεβαιωθείτε ότι ρίχνετε όλα τα περιεχόμενα του φακελίσκου μέσα στη φιάλη διαλύτη.

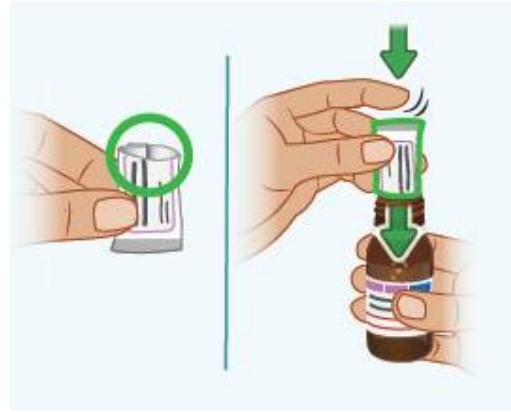
5 Ανοίξτε τον λευκό (σουκραλόζη) φακελίσκο

- A. Πάρτε τον **λευκό (σουκραλόζη) φακελίσκο** που περιέχει γλυκαντικό.
- B. Χτυπήστε ελαφρά τον λευκό φακελίσκο επάνω στο τραπέζι για να διασφαλίσετε ότι τα περιεχόμενα του λευκού φακελίσκου κατακάθονται στο κάτω μέρος.
- Γ. Κρατήστε τον λευκό φακελίσκο σε όρθια θέση.
- Δ. Ανοίξτε τον λευκό φακελίσκο κόβοντας το επάνω μέρος χρησιμοποιώντας ψαλίδι.



6 Ρίξτε τα περιεχόμενα του λευκού φακελίσκου

- A. Κρατήστε και συμπιέστε τον λευκό φακελίσκο για να διασφαλίσετε κυκλικό άνοιγμα.
- B. Ρίξτε προσεκτικά όλο το περιεχόμενο του λευκού φακελίσκου (γλυκαντικό) μέσα στη φιάλη, κτυπώντας ελαφρά τον φακελίσκο μέχρι να αδειάσει.



7 Εισάγετε τον προσαρμογέα

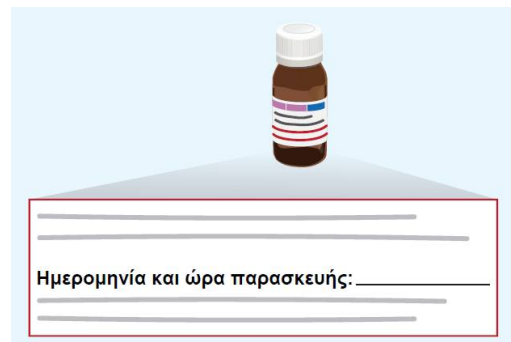
- A. Με την ανοιχτή φιάλη επάνω στο τραπέζι, κρατήστε τη φιάλη με το ένα χέρι και πιέστε τον προσαρμογέα πιπέτας μέσα στο άνοιγμα της φιάλης με το άλλο χέρι.



Βεβαιωθείτε ότι ο προσαρμογέας έχει εισαχθεί πλήρως στον λαιμό της φιάλης μέχρι ο προσαρμογέας να μην μπορεί να πιεστεί περαιτέρω.

8 Κλείστε τη φιάλη και γράψτε την ημερομηνία και ώρα στην ετικέτα

- A. Κλείστε ερμητικά τη φιάλη με το πώμα (περιστρέψτε το πώμα δεξιόστροφα).
- B. Διασφαλίστε ότι το πώμα είναι προσαρτημένο με ασφάλεια για να αποφύγετε να χυθεί το φάρμακο.
- Γ. Γράψτε την ημερομηνία και ώρα στην ετικέτα της φιάλης δίπλα στην ένδειξη «Date and Time of preparation:» (Ημερομηνία και ώρα παρασκευής:).



9 Ανακινήστε τη φιάλη για να διαλύσετε το φάρμακο

- A. Ανακινήστε τη φιάλη έντονα για τουλάχιστον 2 λεπτά για να διαλύσετε τη σκόνη του φαρμάκου μέσα στο διάλυμα. Χρησιμοποιήστε χρονόμετρο ή ρολόι για να μετρήσετε τα 2 λεπτά.



Η ανακίνηση της φιάλης για λιγότερο από 2 λεπτά μπορεί να οδηγήσει σε αδιάλυτη σκόνη μέσα στη φιάλη οδηγώντας σε μειωμένη δόση του φαρμάκου.

10 Περιμένετε για 1 λεπτό

- A. Περιμένετε για τουλάχιστον 1 λεπτό αφού ανακινήσετε τη φιάλη για να αφήσετε να εξαφανιστούν οι περισσότερες φυσαλίδες. Χρησιμοποιήστε χρονόμετρο ή ρολόι για να μετρήσετε το 1 λεπτό.
- B. Ελέγξτε ότι όλη η σκόνη μέσα στη φιάλη έχει διαλυθεί. Εάν όχι, ανακινήστε τη φιάλη μέχρι να διαλυθεί η σκόνη (φάρμακο) μέσα στο διάλυμα.



Εάν δεν αφήσετε τη φιάλη να ηρεμήσει για τουλάχιστον 1 λεπτό, μπορεί να υπάρχουν φυσαλίδες αέρα μέσα στο πόσιμο διάλυμα. Ενδέχεται να μην μπορέσετε να μετρήσετε και να χορηγήσετε τη σωστή δόση του φαρμάκου.

B Γεμίστε τη δοσιμετρική πιπέτα

11 Ελέγξτε τη συνταγογραφημένη δόση

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας πει την ποσότητα (δόση) του πόσιμου διαλύματος Pradaxa που πρέπει να δώσετε στο παιδί σας σε χιλιοστόλιτρα (ml).

Η δόση αυτού του φαρμάκου θα αλλάζει με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας με την πάροδο του χρόνου καθώς μεγαλώνει το παιδί σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

12 Γεμίστε τη δοσιμετρική πιπέτα με αέρα

Πάρτε την κενή δοσιμετρική πιπέτα των 12 ml και τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω μέχρι τη μέση για να γεμίσετε τη δοσιμετρική πιπέτα με 7 ml αέρα.



13 Προσαρτήστε τη δοσιμετρική πιπέτα και ωθήστε αέρα μέσα στη φιάλη

- A. Προσαρτήστε την κενή δοσιμετρική πιπέτα επάνω στον προσαρμογέα μέχρι να αισθανθείτε ότι είναι ασφαλής και να

- μην μπορεί να πιεστεί περαιτέρω.
B. Πιέστε το έμβολο προσεκτικά και αργά, ωθώντας τον αέρα μέσα στη φιάλη.

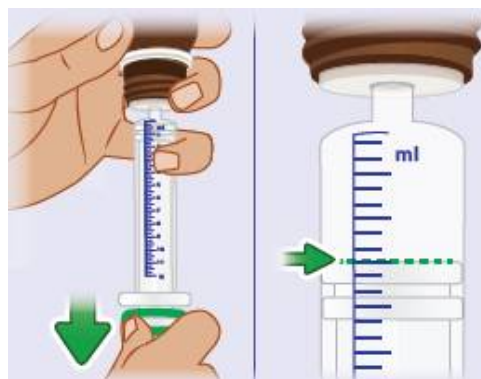


Ωθήστε αέρα μέσα στη φιάλη για να αποφύγετε προβλήματα χαμηλής πίεσης ιδιαίτερα με μεγάλους (≥ 6 ml) όγκους.



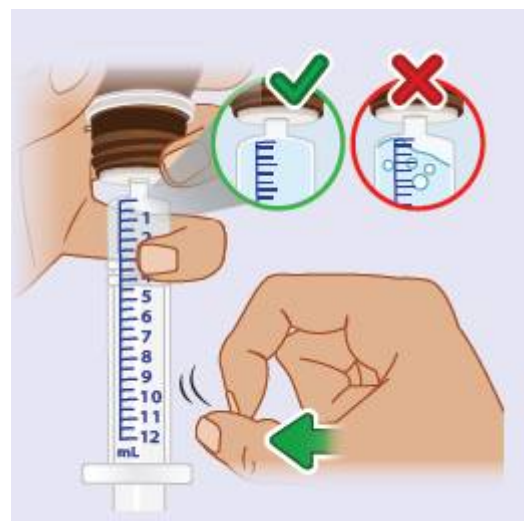
14 Γεμίστε τη δοσιμετρική πιπέτα

- A. Αναποδογυρίστε τη δοσιμετρική πιπέτα μαζί με τη φιάλη.
B. Ενώ κρατάτε τη φιάλη μαζί με τον κύλινδρο της δοσιμετρικής πιπέτας με το ένα χέρι, τραβήξτε το έμβολο μέχρι τον σωστό όγκο δοσολόγησης με το άλλο χέρι.
Γ. Σταματήστε όταν η **επάνω άκρη** του εμβόλου βρίσκεται στη σήμανση που αντιστοιχεί με τον σωστό όγκο δοσολόγησης.



15 Ελέγξτε τη δοσιμετρική πιπέτα για αέρα

- A. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα μέσα στη δοσιμετρική πιπέτα, κτυπήστε ελαφρά τον κύλινδρο της δοσιμετρικής πιπέτας για να μετακινήσετε τυχόν φυσαλίδες αέρα προς στην κορυφή.
B. Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι να αφαιρεθούν όλες οι φυσαλίδες.
Γ. Ελέγξτε ότι η δόση είναι σωστή. Εάν δεν είναι, τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω μέχρι να λάβετε τη συνταγογραφημένη δόση.



Η ύπαρξη φυσαλίδων αέρα στο διάλυμα μέσα στη δοσιμετρική πιπέτα οδηγεί σε μειωμένη δόση του φαρμάκου.

16 Αφαιρέστε τη δοσιμετρική πιπέτα

- A. Κρατώντας τη δοσιμετρική πιπέτα από τον κύλινδρο για να αποφύγετε την αναπροσαρμογή της δόσης κατά λάθος, τοποθετήστε τη φιάλη ξανά επάνω στο τραπέζι.
- B. Κρατώντας τη δοσιμετρική πιπέτα από τον κύλινδρο, τραβήξτε τη δοσιμετρική πιπέτα έξω από τον προσαρμογέα και τη φιάλη.
- Γ. Βεβαιωθείτε ότι η δοσιμετρική πιπέτα είναι ακόμα γεμάτη με τη σωστή δόση.

Σημείωση: Η θέση του εμβόλου μπορεί να είναι διαφορετική από την εικόνα στα δεξιά.



Γ Χορηγήστε το πόσιμο διάλυμα

17 Τοποθετήστε το παιδί

Τοποθετήστε το παιδί σε όρθια θέση για να χορηγήσετε το πόσιμο διάλυμα.



18 Χορηγήστε το πόσιμο διάλυμα



Πρέπει να χορηγήσετε την απαιτούμενη δόση στο παιδί **εντός 10 λεπτών** από την πλήρωση της δοσιμετρικής πιπέτας.

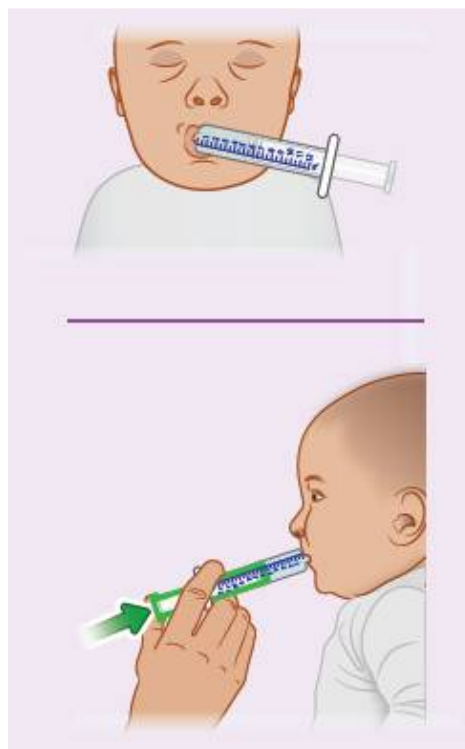
Χορηγήστε δύο δόσεις την ημέρα με διάστημα όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.

- A. Τοποθετήστε τη δοσιμετρική πιπέτα μέσα στο στόμα του παιδιού, έτσι ώστε το άκρο να βρίσκεται κοντά στην εσωτερική πλευρά του μάγουλου.
- B. Πιέστε το έμβολο προσεκτικά και αργά για να δώσετε στο παιδί επαρκή χρόνο για να καταπιεί το διάλυμα.



Μη χορηγείτε το πόσιμο διάλυμα εάν έχει φυλαχθεί για πάνω από 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

-  Απορρίψτε το πόσιμο διάλυμα εάν έχει φυλαχθεί για πάνω από 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.
-  Μη φυλάσσετε το πόσιμο διάλυμα μέσα στη δοσιμετρική πιπέτα.



19 Κλείστε τη φιάλη και απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη δοσιμετρική πιπέτα

- A. Αφήστε τον προσαρμογέα πιπέτας στη φιάλη.
- B. Κλείστε τη φιάλη ερμητικά με το πόμα.

Σημείωση: Βεβαιωθείτε ότι ο προσαρμογέας πιπέτας έχει εισαχθεί πλήρως έτσι ώστε να μπορείτε να κλείσετε τη φιάλη σωστά.

- Γ. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη δοσιμετρική πιπέτα.
- Δ. Εάν δεν χορηγήσετε μια άλλη δόση από την ίδια φιάλη, συνεχίστε απευθείας στο **Βήμα 22** για να απορρίψετε τη φιάλη.





Δ Φυλάξτε ή απορρίψτε το πόσιμο διάλυμα

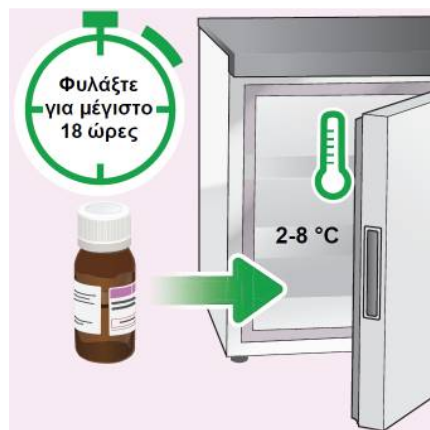
20 Φυλάξτε τη φιάλη στο ψυγείο μέχρι τη δεύτερη δόση

Τοποθετήστε την κλειστή φιάλη που περιέχει το φάρμακο αμέσως στο ψυγείο σε όρθια θέση.

Χορηγήστε δύο δόσεις την ημέρα με διάστημα όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες. Χρησιμοποιήστε το πόσιμο διάλυμα εντός 18 ωρών και απορρίψτε τη φιάλη μετά από 18 ώρες ή αφού χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.

 Το διάστημα μεταξύ των δόσεων αυτού του φαρμάκου πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις 12 ώρες.


 Η φιάλη με το φάρμακο μπορεί να αποθηκευτεί για έως και 18 ώρες στο ψυγείο. Απορρίψτε τη φιάλη μετά από 18 ώρες ή αφού χορηγήσετε τη δεύτερη δόση, ακόμα και εάν απομένει πόσιμο διάλυμα μέσα σε αυτήν.




21 Χορηγήστε δεύτερη δόση

Ακολουθήστε αυτά τα βήματα εάν το παρασκευασμένο φάρμακο χρησιμοποιείται μια δεύτερη φορά περίπου 12 ώρες αργότερα:

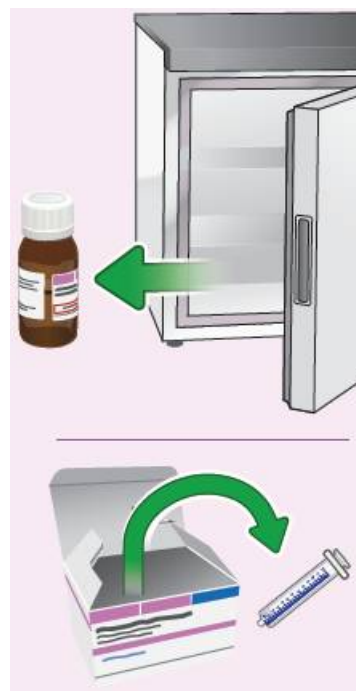
- A. Αφαιρέστε τη φιάλη φαρμάκου από το ψυγείο.
- B. Εάν στο παιδί δεν αρέσει το κρύο φάρμακο, μπορείτε να αφήσετε τη φιάλη του πόσιμου διαλύματος να προθερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού αφαιρεθεί από το ψυγείο, πρέπει να δώσετε το πόσιμο διάλυμα εντός 2 ωρών.

 Μη χρησιμοποιείτε μικροκύματα, ζεστό νερό ή άλλες θερμαντικές συσκευές.

- Γ. Ανοίξτε τη φιάλη.
- Δ. Πάρτε τη δεύτερη δοσιμετρική πιπέτα.

 Κάθε δοσιμετρική πιπέτα είναι συσκευή μίας χρήσης.

- Ε. Επαναλάβετε τα Βήματα 11 έως 19 για να χορηγήσετε μια δεύτερη δόση στο παιδί.



22 Απορρίψτε τα χρησιμοποιημένα αντικείμενα και τη φιάλη.

- A. Απορρίψτε όλες τις κενές χρησιμοποιημένες δοσιμετρικές πιπέτες και τους κενούς φακελίσκους.



Απορρίψτε τη δοσιμετρική πιπέτα μετά τη χρήση (μία χρήση μόνο).

- B. Αφού ολοκληρωθεί η δοσολόγηση, ή αφού το φάρμακο έχει ξεπεράσει το όριο χρήσης (2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή 18 ώρες σε ψυγείο), απορρίψτε την κλειστή φιάλη.



ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ [για τα καψάκια Pradaxa 75 mg / 110 mg / 150 mg]

Καψάκια Pradaxa®
dabigatran etexilate

- Αυτή η κάρτα πρέπει να είναι συνέχεια μαζί σας / μαζί με τον φροντιστή
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση

[xxxx 20xx]

[Λογότυπο της Boehringer Ingelheim]

Αγαπητέ ασθενή / φροντιστή παιδιατρικού ασθενούς,

Ο γιατρός σας / ο γιατρός του παιδιού σας ξεκίνησε αγωγή με το Pradaxa®. Για να χρησιμοποιείτε το Pradaxa® με ασφάλεια, παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η κάρτα ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπεία σας / τη θεραπεία του παιδιού σας και αυτή η κάρτα πρέπει να είναι πάντα μαζί σας / μαζί με το παιδί σας ώστε να πληροφορούνται οι επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνετε / το παιδί σας λαμβάνει Pradaxa®.

[Λογότυπο του Pradaxa]

Pradaxa® Πληροφορίες για τους ασθενείς / φροντιστές παιδιατρικών ασθενών

Για τη θεραπεία σας / τη θεραπεία του παιδιού σας

- Το Pradaxa® αραιώνει το αίμα. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπαρχόντων θρόμβων αίματος ή για την πρόληψη του σχηματισμού επικίνδυνων θρόμβων αίματος.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας / του γιατρού του παιδιού σας όταν παίρνετε το Pradaxa®. Ποτέ μην παραλείπετε μια δόση ή σταματήσετε τη λήψη του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας / τον γιατρό του παιδιού σας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας / τον γιατρό του παιδιού σας για όλα τα φάρμακα που παίρνετε / που το παιδί σας παίρνει επί του παρόντος.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας / τον γιατρό του παιδιού σας σχετικά με τη λήψη του Pradaxa® πριν από οποιαδήποτε χειρουργική / επεμβατική πράξη.
- Τα καψάκια Pradaxa® μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Το καψάκιο δεν πρέπει να σπάζεται ή να μασιέται και τα σφαιρίδια δεν πρέπει να αδειάζονται από το καψάκιο.

Πότε να ζητήσετε ιατρική συμβουλή

- Η λήψη του Pradaxa® μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας / στον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν παρουσιάσετε / το παιδί σας παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας όπως: οίδημα, δυσφορία, ασυνήθιστο πόνο ή κεφαλαλγία, ζάλη, ωχρότητα, αδυναμία, ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα, κοψίματα που αιμορραγούν για ασυνήθιστα μεγάλο χρονικό διάστημα, μη φυσιολογική έμμηνο ρύση ή κοιλιακή αιμορραγία, αίμα στα ούρα τα οποία μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα/μαύρα κόπρανα, βήχα με αίμα, έμετο με αίμα ή υλικό που μοιάζει με αλεσμένο καφέ.
- Σε περίπτωση πτώσης ή τραυματισμού, ιδιαίτερα αν χτυπήσει το κεφάλι, ζητήστε επειγόντως ιατρική συμβουλή.
- Μη σταματήσετε τη λήψη του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας / τον γιατρό του παιδιού σας, εάν παρουσιάσετε / το παιδί σας παρουσιάσει καούρα, ναυτία, έμετο, στομαχική δυσφορία, φούσκωμα ή πόνο στην κοιλιά.

Pradaxa® Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Το Pradaxa® είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης).

- Ενδέχεται να απαιτείται διακοπή του Pradaxa® πριν από χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές πράξεις.
- Σε περίπτωση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων, το Pradaxa® πρέπει να διακόπτεται άμεσα.
- Διατίθεται ειδικός παράγοντας αναστροφής (ιδαρουσιζουμάμπη) για ενήλικες ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ειδικού παράγοντα αναστροφής ιδαρουσιζουμάμπη δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Για λεπτομέρειες και περισσότερες συμβουλές σχετικά με τον ανταγωνισμό της αντιπηκτικής δράσης του Pradaxa®, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Pradaxa® και της ιδαρουσιζουμάμπης.
- Το Pradaxa® αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών· πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Το Pradaxa® υπόκειται σε αιμοκάθαρση.

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το πεδίο ή ζητήστε από τον γιατρό σας / τον γιατρό του παιδιού σας να το κάνει.

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα ασθενούς

Ημερομηνία γέννησης

Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

Δόση Pradaxa®

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa®
dabigatran etexilate

- Αυτή η κάρτα πρέπει να είναι συνέχεια μαζί με τον φροντιστή ή τον ασθενή
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση

[xxxx 20xx]
[Λογότυπο της Boehringer Ingelheim]

Αγαπητέ φροντιστή,

Ο γιατρός του παιδιού σας ξεκίνησε αγωγή με το Pradaxa®. Για να χρησιμοποιείτε το Pradaxa® με ασφάλεια, παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η κάρτα ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπεία του παιδιού σας και αυτή η κάρτα πρέπει να είναι πάντα πάντα μαζί σας ή μαζί με το παιδί σας ώστε να πληροφορούνται οι επαγγελματίες υγείας ότι το παιδί σας λαμβάνει Pradaxa®.

[Λογότυπο του Pradaxa]

Pradaxa® Πληροφορίες για τους φροντιστές

Για τη θεραπεία του παιδιού σας

- Το Pradaxa® αραιώνει το αίμα. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπαρχόντων θρόμβων αίματος ή για την πρόληψη του σχηματισμού επικίνδυνων θρόμβων αίματος.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας για τη χρήση του Pradaxa®. Πάντα να χορηγείτε τη συνταγογραφημένη δόση, ποτέ μην παραλείπετε μια δόση ή σταματήσετε τη χρήση του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας για όλα τα φάρμακα που το παιδί σας παίρνει επί του παρόντος.
- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας σχετικά με τη λήψη του Pradaxa® από το παιδί σας πριν από οποιαδήποτε χειρουργική/επεμβατική πράξη.
- Τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa® πρέπει να χορηγούνται με μαλακές τροφές ή με χυμό μήλου σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Μη χρησιμοποιείτε μαλακή τροφή που περιέχει γαλακτοκομικά προϊόντα. Μη χορηγήσετε τα επικαλυμμένα κοκκία Pradaxa® μέσω συρίγγων ή σωλήνων σίτισης.

Πότε να ζητήσετε ιατρική συμβουλή

- Η λήψη του Pradaxa® μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας όπως: οίδημα, δυσφορία, ασυνήθιστο πόνο ή κεφαλαλγία, ζάλη, ωχρότητα, αδυναμία, ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα, κοψίματα που αιμορραγούν για ασυνήθιστα μεγάλο χρονικό διάστημα, μη φυσιολογική έμμηνο ρύση ή κοιλιακή αιμορραγία, αίμα στα ούρα τα οποία μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα/μαύρα κόπρανα, βήχα με αίμα, έμετο με αίμα ή υλικό που μοιάζει με αλεσμένο καφέ.
- Εάν το παιδί σας πέσει ή τραυματιστεί, ιδιαίτερα αν χτυπήσει το κεφάλι του, ζητήστε επείγοντως ιατρική συμβουλή.
- Μη σταματήσετε τη χορήγηση του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας, εάν το παιδί σας παρουσιάσει καούρα, ναυτία, έμετο, στομαχική δυσφορία, φούσκωμα ή πόνο στην κοιλιά.

Pradaxa® Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Το Pradaxa® είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης).

- Ενδέχεται να απαιτείται διακοπή του Pradaxa® πριν από χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές πράξεις.
- Σε περίπτωση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων, το Pradaxa® πρέπει να διακόπτεται άμεσα.
- Το Pradaxa® αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών· πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Το Pradaxa® υπόκειται σε αιμοκάθαρση. Βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το πεδίο ή ζητήστε από τον γιατρό του παιδιού σας να το κάνει.

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα ασθενούς

Ημερομηνία γέννησης

Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

Δόση Pradaxa®

ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Pradaxa® κόνις και διαλύτης για πόσιμο διάλυμα
dabigatran etexilate

- Αυτή η κάρτα πρέπει να είναι συνέχεια μαζί με τον φροντιστή
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε την πιο πρόσφατη έκδοση

[xxxx 20xx]

[Λογότυπο της Boehringer Ingelheim]

Αγαπητέ φροντιστή,

Ο γιατρός του παιδιού σας ξεκίνησε αγωγή με το Pradaxa®. Για να χρησιμοποιείτε το Pradaxa® με ασφάλεια, παρακαλείσθε να λάβετε υπόψη σας τις σημαντικές πληροφορίες που περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και στις οδηγίες χρήσης.

Η κάρτα ασθενούς περιέχει σημαντικές πληροφορίες για τη θεραπεία του παιδιού σας και παρακαλείσθε να την έχετε πάντα μαζί σας ώστε να πληροφορούνται οι επαγγελματίες υγείας ότι το παιδί σας λαμβάνει Pradaxa®.

[Λογότυπο του Pradaxa]

Pradaxa® Πληροφορίες για τους φροντιστές

Για τη θεραπεία του παιδιού σας

- Το Pradaxa® αραιώνει το αίμα. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπαρχόντων θρόμβων αίματος ή για την πρόληψη του σχηματισμού επικίνδυνων θρόμβων αίματος.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας για τη χρήση του Pradaxa®. Πάντα να χορηγείτε τη συνταγογραφημένη δόση, ποτέ μην παραλείπετε μια δόση ή σταματήσετε τη χρήση του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας.
- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας για όλα τα φάρμακα που το παιδί σας παίρνει επί του παρόντος.
- Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας σχετικά με τη λήψη του Pradaxa® από το παιδί σας πριν από οποιαδήποτε χειρουργική/επεμβατική πράξη.
- Το πόσιμο διάλυμα Pradaxa® πρέπει να παρασκευάζεται από τον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό του παιδιού σας. Μπορείτε να παρασκευάσετε το πόσιμο διάλυμα Pradaxa® εάν ο γιατρός του παιδιού σας νομίζει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Για τη χορήγηση ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες χρήσης. Μη χορηγήσετε το πόσιμο διάλυμα Pradaxa® μέσω σωλήνων σίτισης.

Πότε να ζητήσετε ιατρική συμβουλή

- Η λήψη του Pradaxa® μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας όπως: οίδημα, δυσφορία, ασυνήθιστο πόνο ή κεφαλαλγία, ζάλη, ωχρότητα, αδυναμία, ασυνήθιστους μώλωπες, ρινορραγίες, αιμορραγία από τα ούλα, κοψίματα που αιμορραγούν για ασυνήθιστα μεγάλο χρονικό διάστημα, κοιλική αιμορραγία, αίμα στα ούρα τα οποία μπορεί να είναι ροζ ή καφέ, κόκκινα/μαύρα κόπρανα, βήχα με αίμα, έμετο με αίμα ή υλικό που μοιάζει με αλεσμένο καφέ.
- Εάν το παιδί σας πέσει ή τραυματιστεί, ιδιαίτερα αν χτυπήσει το κεφάλι του, ζητήστε επείγοντως ιατρική συμβουλή.
- Μη σταματήσετε τη χορήγηση του Pradaxa® χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό του παιδιού σας, εάν το παιδί σας παρουσιάσει καούρα, ναυτία, έμετο, στομαχική δυσφορία, φούσκωμα ή πόνο στην κοιλιά.

Pradaxa® Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Το Pradaxa® είναι ένα από του στόματος αντιπηκτικό (άμεσος αναστολέας της θρομβίνης).

- Ενδέχεται να απαιτείται διακοπή του Pradaxa® πριν από χειρουργικές ή άλλες επεμβατικές πράξεις.
- Σε περίπτωση μείζονων αιμορραγικών επεισοδίων, το Pradaxa® πρέπει να διακόπτεται άμεσα.
- Το Pradaxa® αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών· πρέπει να διατηρείται επαρκής διούρηση. Το Pradaxa® υπόκειται σε αιμοκάθαρση. Βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Παρακαλούμε συμπληρώστε αυτό το πεδίο ή ζητήστε από τον γιατρό του παιδιού σας να το κάνει.

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα ασθενούς

Ημερομηνία γέννησης

Ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή

Δόση Pradaxa®