

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 75 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatam*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrā cietajā kapsulā ir 2 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 2. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R75.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

#### Venozās trombembolijas (VTE) profilakse

#### *Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas*

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 10 dienas.

#### *Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas*

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 28-35 dienas.

Sekojošām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 150 mg, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg vienreiz dienā:

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min [skatīt Nieru darbības traucējumi (VTE profilakse)])
- Pacienti, kuri lieto verapamilu, amiodaronu, hinidīnu [Skatīt Pradaxa Mijiedarbība ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-glikoproteīniem (P-gp) inhibitoriem, kā piemēram, amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu (VTE profilakse)]
- 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem [skatīt Gados vecāki pacienti (VTE profilakse)]

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru funkcijas novērtējums (VTE profilakse):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klirensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode. Formula ir sekojoša:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi (VTE profilakse)*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumi (CrCL < 30 ml/min) terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) klīniskā pieredze ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

##### *Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila vienlaicīga lietošana (VTE profilakse)*

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu, deva ir jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti (VTE profilakse)

Klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu gados vecākiem pacientiem (> 75 gadu vecuma) ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi (VTE profilakse)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3 apakšpunktu).

### Kermeņa masa (VTE profilakse)

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg vai > 110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

### Dzimums (VTE profilakse)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

### Pāreja (VTE profilakse)

#### *No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu*

Pirms pāriet no Pradaxa uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### *No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa*

Dabigatrāna eteksilāts jālieto 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija (VTE profilakse)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediatriiskā populācijā šādā indikācijā: primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

### Izlaista deva (VTE profilakse)

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

#### Lietošanas veids (VTE profilakse)

Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2 un 6.6 apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.2 apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnuks utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot terapijas pārejas gadījumā uz vai no Pradaxa (skatīt 4.2 apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās.
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu, takrolīmu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5 apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1 apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR tika izslēgti no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

#### Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība (CrCL 30 – 50 ml/min), vecums ≥ 75 gadi, maza ķermeņa masa (<50 kg) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2, 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Acetilsalicilskābes (ASS), klopidogrela vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atviltis, palielina GI asiņošanas risku. Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1 apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Lūdzu arī skatīt Kontrindikācijas 4.3 apakšpunktā.

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums $\geq 75$ gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<p>Nozīmīgākie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30–50 ml/min)</li> <li>• Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktu)</li> </ul> <p>Mazāk nozīmīgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maza ķermeņa masa (&lt;50 kg)</li> </ul>
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS</li> <li>• NPL</li> <li>• Klopidoģrels</li> <li>• SSAI vai SNAI</li> <li>• Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi</li> </ul>
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi</li> <li>• Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti</li> <li>• Nesen veikta biopsija, liela trauma</li> <li>• Bakteriāls endokardīts</li> <li>• Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilkis</li> </ul>

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentoza terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5 apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. INR tests nav drošs pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nevajadzētu veikt INR testu. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1 apakšpunktu).

2. tabulā parādīti koagulācijas testu minimālo vērtību robežraksturlielumi, kas varētu būt saistīti ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	>67
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3
INR	Nevajadzētu veikt

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9 apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

#### Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

#### Pirmsoperācijas fāze

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2–3 dienas iepriekš	1–2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2–3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Ja nepieciešama akūta iejaukšanās, dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību.

#### Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādās procedūrās kā spinālā anestēzija var būt nepieciešama pilnīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdumam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

### Pacienti ar palielinātu asiņošanas risku pēcoperācijas fāzē

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Pēc pilnīgas hemostāzes panākšanas atsāciet ārstēšanu.

### Pacienti ar augstu mirstības risku pēc ķirurģiskām operācijām un iekšējiem trombembolisku komplikāciju riska faktoriem

Dati par dabigatrāna lietošanas drošību un efektivitāti šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņu ārstēšanā jāievēro piesardzība.

### Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par Pradaxa lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

### Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Antikoagulanti un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir tikai ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulanti kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnukss, dezirudīns), trombolītiski līdzekļi, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulanti (skatīt 4.3 apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4 apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Klopidogrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub>, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub> palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4 apakšpunktu).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejaušinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un par 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna eteksilātu, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4 apakšpunktu).



Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

#### Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām:

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar transportproteīniem

##### *P-gp inhibitori*

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti; sistēmiski ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols, takrolīms un dronedarons (skatīt 4.3 apakšpunktu). Lietojot kopā ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontrindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna  $AUC$  un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, deva jāsamazina līdz 150 mg,

lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub> vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un hinidīnu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar iekšķīgu lietojamu verapamilu, dabigatrāna C<sub>max</sub> un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta (C<sub>max</sub> paaugstinājās par 180 % un AUC par 150 %). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu (C<sub>max</sub> paaugstinājās par 90 % un AUC par 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā (C<sub>max</sub> paaugstinājās par 60 % un AUC par 50 %).

Tādēļ, dabigatrāna un verapamila vienlaicīgas lietošanas gadījumos nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas izpausmes). Pacientiem pēcoperācijas periodā ar normālu nieru funkciju pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, saņemot vienlaicīgi dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība (C<sub>max</sub> paaugstinājās par 10 % un AUC par 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Klaritromicīns: Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu, C<sub>max</sub> paaugstināšanās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un C<sub>max</sub> paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un C<sub>max</sub> attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Šie P-gp inhibitori nav klīniski pētīti, bet ir veikti pētījumi *in vitro* ar ketokonazolu un no tā rezultātiem var paredzēt līdzīgus efektus ar itrakonazolu, takrolīmu un ciklosporīnu, kuri ir kontrindicēti (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav pieejami ne klīniski ne arī *in vitro* pētījumu dati par posakonazolu, kurš netiek ieteikts vienlaicīgai lietošanai ar Pradaxa.

### P-gp induktori

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna, fenitoīna vai avasimība) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

### Citas zāles, kas ietekmē P-gp

P-gp (kā inhibitori vai induktori) ietekmē proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, ritonavīra un lopinavīra vai ritonavīra un tipranavīra kombinācijas, nelfinavīrs un sakvinavīrs. Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

### P-gp substrāti

Digoksīns: Pētījumā, kurā piedalījušies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

### Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

### Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

### Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

### Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas periodā.

Ārstēšanas laikā ar Pradaxa zīdīšana ir jāpārtrauc.

## Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgžošanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgžošanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātišķas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātišķas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Kopumā 10 795 pacienti tika ārstēti 4-6 aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos ar vismaz vienu zāļu devu. No tiem 6684 tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg Pradaxa dienā.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 14 % pacientu: smagas asiņošanas gadījumu biežums (tajā skaitā brūces asiņošanas) ir mazāks nekā 2 %.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu grupas (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

OSG ieteiktais termins.	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži
Anēmija	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti
Nātrene	Reti
Nieze	Reti
Izsitumi	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Reti

Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk
Asiņošana	Reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Retāk
Hemoptīze	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk
Caureja	Retāk
Slikta dūša	Retāk
Vemšana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas	Reti
Gastroezofagīts	Reti
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti
Sāpes vēderā	Reti
Dispepsija	Reti
Disfāģija	Reti
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk
Hiperbilirubinēmija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenituroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti
Asiņaini izdalījumi	Reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Retāk
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk
Izdalījumi no brūces	Retāk
Asiņošana incīzijas vietā	Retāk
Hematoma pēc manipulācijas	Reti
Anēmija pēc operācijas	Reti
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	
Brūces drenēšana	Reti
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti

## Asiņošana

5. tabulā attēlots pacientu daudzums (%), kuriem divos pivotālos klīniskajos pētījumos VTE profilaktiskās ārstēšanas laikā radās blakusparādība – asiņošana, ņemot vērā devu.

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Blakusparādības – masīvas asiņošanas – definīcija RE-NOVATE un RE-MODEL pētījumos bija šāda:

- asiņošana ar letālu iznākumu
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms bija lielāks par gaidāmo un kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par  $\geq 20$  g/l (atbilst 1,24 mmol/l) lielākā apmērā, nekā bija paredzams
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms pārsniedza paredzamo un kuras dēļ bija nepieciešams pārliet  $\geq$  par 2 vienībām saspiestu šūnu vai pilnasiņu vairāk, nekā bija paredzams
- simptomātiska retroperitoneāla, intrakraniāla, intraokulāra vai intraspīnāla asiņošana
- asiņošana, kuras dēļ nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana
- asiņošana, kuras rezultātā vajadzīga atkārtota operācija

Objektīva testēšana bija nepieciešama retroperitoneālai asiņošanai (ultraskaņas vai datortomogrāfijas (DT) skenēšana) un intrakraniālai un intraspīnālai asiņošanai (DT skenēšana vai magnētiskās rezonanses attēlveidošana).

## 4.9 Pārdozēšana

Par ieteiktajām lielāka dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1 apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Dabigatrānam nav specifiska antidota. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jāsiglabā adekvāta diurēze. Pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiska hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Var apsvērt aktivētā protrombīna kompleksa koncentrātu (piemēram, FEIBA) vai rekombinētā VIIa faktora, vai II, IX un X asinsreces faktoru koncentrātu lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto neitralizējošo zāļu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2 apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotisks līdzeklis, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

#### Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In-vivo* un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrēta atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lielu aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī, uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 – 4 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2-162 ng/ml (25.-75. statistiski). Dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22,0 ng/ml, bet intervāls 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. statistiski) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4 un 4.9 apakšpunktu),
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegta normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā, ECT netika noteikts.

### Klīniskā efektivitāte un drošība

#### *Etniskā izcelsme*

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

#### *Klīniskie pētījumi par venozās trombembolijas (VTE) profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas*

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma Pradaxa 75 mg vai 110 mg 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 – 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 – 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2076 pacienti (celis) un 3494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā PATE, proksimālas un distālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu primārais mērķis. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PATE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošu. Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka Pradaxa 220 mg un 150 mg antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (6. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus kā enoksaparīns (6. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošību starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5539 pacienti) 51 % vienlaicīgi bija hipertensija, 9 % diabēts, 9 % koronāro artēriju slimība un 20 % venozā nepietiekamība anamnēzē. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 6. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 7. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 8. tabulā.



6. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

7. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

8. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1146	1163	1154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

#### Pediātriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## *Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm*

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3 apakšpunktu).

### **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C<sub>max</sub> sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

#### Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas. Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 %, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsaģlabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības. Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Sadalījums

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izkliedes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidrums daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izkliedi audos.

C<sub>max</sub> un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C<sub>max</sub> dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas veseliem gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 8. tabulā.

#### Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās

devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2, 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

9. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

#### Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un C<sub>max</sub> palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija >75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Kermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤50 kg.

### Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40 %- 50 % lielāka, un devas pielāgošanu neiesaka.

### Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

### Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu, klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagrenolu un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2, 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

*In vitro* mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digokssīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas pildījums

- Vīnskābe
- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksipropilceluloze

#### Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)

- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze
- Attīrīts ūdens

#### Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- N-butilspirts
- Izopropilspirts
- Rūpnieciskais metilētais etilsiprīts
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Attīrīts ūdens
- Propilēnglikols

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

#### Blisteriepakojujums

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

#### Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1 cietajām kapsulām perforētā alumīnija blisteriepakojujumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojujumā ar vienu devu kontūrligzdā. Blisteriepakojujums sastāv no alumīnija folijas vāciņa daļā, kas ir pārklāta ar polivinilhlorīda polivinilacetāta kopolimēru akrilātu (PVHAK akrilāts) un ir saskarē ar produktu, un no polivinilhlorīda (PVH) alumīnija folijas pamatnes daļā, kas ir saskarē ar produktu.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojujuma, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Cietās kapsulas jāizņem no blisterplāksnītes noņemot klājošo foliju.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 18. marts 2008  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 110 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatam*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrā cietajā kapsulā ir 3 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 1. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R110.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pieaugušiem pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem no šādiem riska faktoriem:

- iepriekš bijis insults, tranzitora išēmijas lēkme vai sistēmiska embolija (SEE)
- kreisā kambara izviedes frakcija <40 %
- simptomātiska sirds mazspēja,  $\geq 2$ . pakāpe pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas
- vecums  $\geq 75$  gadi
- vecums  $\geq 65$  gadi saistībā ar kādu no tālāk minētajiem stāvokļiem: cukura diabēts, koronāro artēriju slimība vai hipertensija

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

#### *Venozās trombembolijas (VTE) profilakse*

#### *Pacienti pēc plānveida ceļa locītavas protezēšanas*

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 10 dienas.

### *Pacienti pēc plānveida gūžas locītavas protezēšanas*

Ieteicamā Pradaxa deva ir 220 mg vienu reizi dienā, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg. Ārstēšana jāsāk ar vienu kapsulu iekšķīgi 1 – 4 stundas laikā pēc operācijas un pēc tam jāturpina ar 2 kapsulām vienu reizi dienā kopā 28-35 dienas.

Sekojošām grupām ieteicamā deva Pradaxa ir 150 mg, lietojot 2 kapsulas pa 75 mg:

- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss CrCL 30-50 ml/min [skatīt Nieru darbības traucējumi (VTE profilakse)])
- Pacienti, kuri lieto verapamilu, amiodaronu, hinidīnu [Skatīt Pradaxa Mijiedarbība ar viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-glikoproteīniem (P-gp) inhibitoriem, kā piemēram, amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu (VTE profilakse)]
- 75 gadus veciem vai vecākiem pacientiem [skatīt Gados vecāki pacienti (VTE profilakse)]

Abu protezēšanas veidu gadījumā, ja hemostāze nav nodrošināta, terapijas sākšana jāaizkavē. Ja terapija netiek sākota operācijas dienā, tā jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Nieru funkcijas novērtējums (VTE profilakse):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontraindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode. Formula ir sekojoša:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kārmeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi (VTE profilakse)*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumi (CrCL < 30 ml/min) terapija ar Pradaxa ir kontraindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30-50 ml/min) klīniskā pieredze ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).



Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana (VTE profilakse)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (VTE profilakse)

Klīniskā pieredze ar šo zāļu lietošanu gados vecākiem pacientiem (> 75 gadu vecuma) ir ierobežota. Šo pacientu ārstēšanā jāievēro piesardzība. Ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā kā 2 kapsulas pa 75 mg (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (VTE profilakse)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Kermeņa masa (VTE profilakse)

Ir ļoti maz klīniskās pieredzes ar zāļu lietošanu ieteicamā devā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 50 kg vai > 110 kg. Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Dzimums (VTE profilakse)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Pāreja (VTE profilakse)

*No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu*

Pirms pāriet no Pradaxa uz parenterālu antikoagulantu, ieteicams nogaidīt 24 stundas pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktu).

*No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa*

Dabigatrāna eteksilāts jālieto 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laikā vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija (VTE profilakse)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediātriskā populācijā šādā indikācijā: primārā venozu trombembolisku notikumu profilakse pacientiem, kuriem veikta plānveida pilnīga gūžas locītavas protezēšana vai pilnīga ceļa locītavas protezēšana.

### Izlaista deva (VTE profilakse)

Ieteicams turpināt lietot atlikušās dabigatrāna eteksilāta dienas devas tajā pašā laikā nākamajā dienā.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

### Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ir viens vai vairāki riska faktori (SPAF)

Ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Terapija jāturpina ilgstoši.

Sekojošām divām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 220 mg, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg divreiz dienā:

- 80 gadus veciem un vecākiem pacientiem
- Pacienti, kuri vienlaikus lieto verapamilu

Sekojošām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva 300 mg vai 220 mg jāizvēlas, balstoties uz individuālu trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu:

- Pacienti 75-80 gadu vecumā
- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem
- Gastrīta ezofagīta vai gastrezofagāla refluksa pacienti
- Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku

Skatīt zemāk un 4.4, 4.5, 5.1 un 5.2 apakšpunktā.

Pacientiem jānorāda, ka dabigatrāna nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksei.

### Gados vecāki pacienti (SPAF)

Pacienti 75 – 80 gadu vecumā jāārstē ar 300 mg dienas devu, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja ir zems trombembolijas risks un augsts asiņošanas risks, pēc ārsta ieskatiem individuāli var apsvērt 220 mg devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Paaugstināta asiņošanas riska dēļ šajā populācijā pacienti no 80 gadu vecuma jāārstē ar 220 mg dienas devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija pacientiem jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

### Pacienti ar asiņošanas risku (SPAF)

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4, 4.5, 5.1 un 5.2 apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskaitiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientiem. Koagulācijas tests (skatīt 4.4 apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabīgatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabīgatrāna iedarbību, ieteicama 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacientiem ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilti var apsvērt devu 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru funkcijas novērtējums (SPAF profilakse):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klirensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.).

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode. Formula ir sekojoša:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kērmēna masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{kērmēna masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

### Nieru darbības traucējumi (SPAF)

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) ārstēšana ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50 – ≤ 80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 – 50 ml/min) rekomendējamā Pradaxa dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa 15 mg divreiz dienā. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu asiņošanas risku jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg

divreiz dienā (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila, vienlaicīga lietošana (SPAF)

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgai lietošanai ar amiodaronu vai hinidīnu (skatīt 4.4, 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Devas samazināšana līdz 220 mg, lietojot 110 mg divreiz dienā, nepieciešama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto dabigatrāna eteksilātu un verapamilu (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu). Šajos gadījumos Pradaxa un verapamils jālieto vienlaicīgi.

Kermeņa masa (SPAF)

Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Dzimums (SPAF)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi (SPAF)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskā pētījuma, kurā pētīja ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksi. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc Pradaxa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pāreja (SPAF)

*No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu*

Pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams nogaidīt 12 stundas (skatīt 4.5 apakšpunktu).

*No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa*

Dabigatrāna eteksilāts jālieto 0 – 2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH)) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

*No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, KVA jāuzsāk 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, KVA jāuzsāk 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var veicināt INR paaugstināšanos, INR nevajadzētu noteikt ātrāk kā vismaz 2 dienas pēc Pradaxa lietošanas pārtraukšanas.

## *No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz Pradaxa*

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz starptautiskā normalizētā attiecība (INR) ir <2,0.

### Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

### Pediātriskā populācija (SPAF)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediātriskā populācijā šādā indikācijā: insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju.

### Izlaista deva (SPAF)

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

### Lietošanas veids (VTE un SPAF profilakse)

Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2 un 6.6 apakšpunktu).

## **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.2 apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt.), izņemot terapijas pārejas gadījumā uz vai no Pradaxa (skatīt 4.2 apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīnu, itrakonazolu, takrolīmu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5 apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1 apakšpunktu).

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR tika izslēgti no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja VTE profilaksi pēc plānveida gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas, kā arī no

pētījuma, kurā pētīja ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksi. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

### Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība (CrCL 30 – 50 ml/min), vecums  $\geq 75$  gadi, maza ķermeņa masa ( $<50$  kg) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2, 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pētījumā par insulta un SE profilaksi pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu, kas bija statistiski nozīmīgs dabigatrāna eteksilātam, lietotam 150 mg divas reizes dienā. Šādu palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem ( $\geq 75$  gadi).

Acetilsalicilskābes (ASS), klopidogrela vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atvilkis palielina GI asiņošanas risku. Šādiem mirdzaritmijas pacientiem jāapsver 220 mg dabigatrāna deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (un jāseko 4.2 apakšpunktā norādītajām devu rekomendācijām). Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1 apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Skatīt arī Kontraindikācijas 4.3 apakšpunktā.

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums $\geq 75$ gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<p>Nozīmīgākie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30 – 50 ml/min)</li> <li>• Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontraindicēti, skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktus)</li> </ul> <p>Mazāk nozīmīgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maza ķermeņa masa (&lt;50 kg)</li> </ul>
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS</li> <li>• NPL</li> <li>• Klopidoģrels</li> <li>• SSAI vai SNAI</li> <li>• Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi</li> </ul>
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi</li> <li>• Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti</li> <li>• Nesen veikta biopsija, liela trauma</li> <li>• Bakteriāls endokardīts</li> <li>• Ezofagīts, gastrīts un gastroezofageāls atvilkis</li> </ul>

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentoza terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5 apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. INR tests nav drošs pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nevajadzētu veikt INR testu. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1 apakšpunktu).

2. tabulā parādīti koagulācijas testu minimālo vērtību robežraksturlielumi, kas varētu būt saistīti ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Tests (minimālās vērtības)	Indikācija	
	VTE profilakse	Insulta un SEE profilakse
dTT [ng/ml]	>67	> 200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	Nav datu	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>1,3	>2
INR	Nevajadzētu veikt	Nevajadzētu veikt

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9 apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta aTL, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu.

#### Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

#### Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

#### Pirmsoperācijas fāze

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2 – 3 dienas iepriekš	1 – 2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2 – 3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Ja nepieciešama akūta iejaukšanās, dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību (par kardioversiju skatīt 4.2 apakšpunktā).

#### Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādu procedūru kā spinālā anestēzija gadījumā var būt nepieciešama pilnvērtīga hemostāzes funkcija. Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdamam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.



### Pacienti ar palielinātu asiņošanas risku pēcoperācijas fāzē

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri ir pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 – 50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Pēc pilnīgas hemostāzes panākšanas atsāciet ārstēšanu.

### Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un iekšējiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Pieejamie dati par dabigatrāna efektivitāti un drošību šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņi jāārstē, ievērojot piesardzību.

### Gūžas lūzuma operācija

Nav datu par Pradaxa lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta gūžas lūzuma operācija. Tādēļ šādā gadījumā terapija nav ieteicama.

### Miokarda infarkts

III fāzes RE-LY pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais miokarda infarkta (MI) biežums bija 0.82, 0.81, un 0.64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divreiz dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divreiz dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrāna eteksilātu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc  $\geq 65$  gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju  $< 40$  % un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju. Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASS plus klopidogrelu vai tikai klopidogrelu.

### Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Antikoagulantu un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir tikai ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulantu kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnoks, dezirudīns), trombolītiskas zāles, un K vitamīna antagonisti, rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulantu (skatīt 4.3 apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā- GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem, tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3 apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Klopidogrels un ASS: Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY (skatīt 5.1 apakšpunktu), tika novērots, ka vienlaicīga trombocītu salīšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu. dubulto nozīmīgo asiņošanas biežumu .

Klopidogrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub>, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub> palielinājās aptuveni par 30 – 40 % (skatīt 4.4 apakšpunktu) (skatīt zemāk arī sadaļu par ASS).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejausinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt jebkādas asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un par 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

#### Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar transportproteīniem

##### *P-gp inhibitori*

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti: sistēmisks ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols, takrolīms un dronedarons (skatīt 4.3 apakšpunktu). Lietojot kopā ar citiem viegliem līdz vidēji spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna AUC<sub>0-∞</sub> un C<sub>max</sub> attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšķīgas devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšķīgām 400 mg ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas

sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontrindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un amiodaronu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna  $AUC_{\tau,ss}$  un  $C_{max,ss}$  vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ja pacienti, kuriem tiek veikta ārstēšana VTE profilaksei pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un hinidīnu, deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas Pradaxa 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilātu vienlaikus ar iekšķīgu lietojamu verapamilu, dabigatrāna  $C_{max}$  un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta ( $C_{max}$  paaugstinājās par 180 % un AUC par 150 %). Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu ( $C_{max}$  paaugstinājās par 90 % un AUC par 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā ( $C_{max}$  paaugstinājās par 60 % un AUC par 50 %).

Tādēļ, dabigatrāna un verapamila vienlaicīgas lietošanas gadījumos nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas izpausmes). Pacientiem pēcoperācijas periodā ar normālu nieru funkciju pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, saņemot vienlaicīgi dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 150 mg, lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kurus ārstē ar dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, jāapsver Pradaxa devas samazināšana līdz 75 mg dienā (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuri insulta un SEE profilaksei vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu saņem arī verapamilu, Pradaxa deva jāsamazina līdz 220 mg dienā, lietojot 110 mg kapsulas divreiz dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība ( $C_{\max}$  paaugstinājās par 10 % un AUC par 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Klaritromicīns: Kad 500 mg klaritromicīnu divreiz dienā nozīmēja veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu,  $C_{\max}$  paaugstinājās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un  $C_{\max}$  paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un  $C_{\max}$  attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Tādi kontraindicētie (skatīt 4.3 apakšpunktu) P-gp inhibitori kā itrakonazols, takrolīms un ciklosporīns nav klīniski pētīti, bet ir sagaidāmi līdzīgi rezultāti kā ketokonazolam *in vitro* pētījumos (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav pieejami ne klīniski ne *in vitro* rezultāti posakonazolam, kas nav rekomendējams vienlaicīgai lietošanai ar Pradaxa.

#### P-gp induktori

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

#### Citas zāles, kas ietekmē P-gp

Proteāzes inhibitori, ritonavīru un tā kombinācijas ar citiem proteāzes inhibitoriem ieskaitot, ietekmē P-gp (kā inhibitori vai induktori). Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

#### P-gp substrāti

Digoksīns: Pētījumā, kurā piedalījušies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

## Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.

### Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

### Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas periodā. Ārstēšanas laikā ar Pradaxa zīdīšana ir jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātīšu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgdošanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgdošanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātīšu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātītei toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātītēm toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Kopumā 10 795 pacienti tika ārstēti 4-6 aktīvi kontrolētos VTE profilakses pētījumos ar vismaz vienu zāļu devu. No tiem 6684 tika ārstēti ar 150 mg vai 220 mg Pradaxa dienā.

Pamatpētījumā, kurā tika pētīta insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāta grupā tika ārstēti pavisam 12 042 pacienti. No šiem pacientiem 6059 tika ārstēti ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, savukārt 5983 saņēma 110 mg devu divas reizes dienā.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 9 % pacientu, kuriem tika veikta plānveida gūžas vai ceļa locītavas operācija (īslaicīga ārstēšana līdz 42 dienu garumā) un 22 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un SEE profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā).

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 14 % pacientu, kuri saņem īslaicīgu ārstēšanu saistībā ar gūžas vai ceļa locītavas plānveida protezēšanas operāciju, un 16,5 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ārstēšana tiek veikta insulta un SEE profilakses nolūkā.

Tā kā populācijas, ārstējot abas indikācijas, nav salīdzināmas, un asiņošanas notikumi ir izklaidēti starp vairākām orgānu sistēmu grupām (OSG), kopsavilkums par apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu ir sadalīts pēc indikācijām un sniegts tālāk 4. un 5. tabulā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas primāras VTE profilakses pētījumos pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas un trombemboliska insulta un SEE pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju, un tās iedalītas pēc orgānu sistēmu grupām (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

OSG ieteiktais termins.	Primāra VTE profilakse pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas	Insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Anēmija	Retāk	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Bieži	Retāk
Trombocitopēnija	Reti	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi		
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk	Retāk
Nieze	Reti	Retāk
Izsitumi	Reti	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti	Reti
Nātrene	Reti	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi		
Intrakraniāla hemorāģija	Reti	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
Hematoma	Retāk	Retāk
Asiņošana	Reti	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Deguna asiņošana	Retāk	Bieži
Hemoptīze	Reti	Retāk

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Retāk	Bieži
Sāpes vēderā	Reti	Bieži
Caureja	Retāk	Bieži
Dispepsija	Reti	Bieži
Slikta dūša	Retāk	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas	Reti	Retāk
Gastroezofagīts	Reti	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Reti	Retāk
Vemšana	Retāk	Retāk
Disfāģija	Reti	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Bieži	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Retāk	Reti
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Hemorāģijas ādā	Retāk	Retāk
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Hemartroze	Retāk	Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
Ģenituroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Retāk	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Asiņošana injekcijas vietā	Reti	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti	Reti
Asiņaini izdalījumi	Reti	-
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
Traumatiska asiņošana	Retāk	Reti
Asiņošana incīzijas vietā	Reti	Reti
Hematoma pēc manipulācijas	Retāk	-
Asiņošana pēc manipulācijas	Retāk	-
Anēmija pēc operācijas	Reti	-
Izdalījumi pēc manipulācijas	Retāk	-
Izdalījumi no brūces	Retāk	-
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		
Brūces drenēšana	Reti	-
Drenēšana pēc manipulācijas	Reti	-

## VTE profilakse

### Asiņošana

5. tabulā attēlots pacientu daudzums (%), kuriem divos pivotālos klīniskajos pētījumos VTE profilaktiskās ārstēšanas laikā radās blakusparādība – asiņošana, ņemot vērā devu.

	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā N (%)	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā N (%)	Enoksaparīns N (%)
Ārstētie pacienti	1866 (100,0)	1825 (100,0)	1848 (100,0)
Apjomīga asiņošana	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Jebkāda asiņošana	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Blakusparādības – masīvas asiņošanas – definīcija RE-NOVATE un RE-MODEL pētījumos bija šāda:

- asiņošana ar letālu iznākumu;
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms bija lielāks par gaidāmo un kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos par  $\geq 20$  g/l (atbilst 1,24 mmol/l) lielākā apmērā, nekā bija paredzams;
- klīniski izteikta asiņošana, kuras apjoms pārsniedza paredzamo un kuras dēļ bija nepieciešams pārliet  $\geq 2$  par vienībām saspiestu šūnu vai pilnasiņu vairāk, nekā bija paredzams;
- simptomātiska retroperitoneāla, intrakraniāla, intraokulāra vai intraspīnāla asiņošana;
- asiņošana, kuras dēļ nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana;
- asiņošana, kuras rezultātā vajadzīga atkārtota operācija.

Objektīva testēšana bija nepieciešama retroperitoneālai asiņošanai (ultraskaņas vai datortomogrāfijas (DT) skenēšana) un intrakraniālai un intraspīnālai asiņošanai (DT skenēšana vai magnētiskās rezonanses attēlveidošana).

Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem

### Asiņošana

6. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju.

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Apjomīga asiņošana	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
GI asiņošana	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Neliela asiņošana	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kura atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem: Asiņošana, kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos vismaz par 20 g/l vai kuras rezultātā bija nepieciešams pārliet vismaz 2 vienības asiņu vai saspiestu šūnu.



Simptomātiska asiņošana kritiskā vietā vai orgānā: intraokulāra, intrakraniāla, intraspinaļa vai intramuskulāra asiņošana ar nodalījuma sindromu, retroperitoneāla asiņošana, intraartikulāra asiņošana vai perikardiāla asiņošana.

Apjomīga asiņošana tika klasificēta kā dzīvībai bīstama, ja atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem:

Asiņošana ar letālu iznākumu; simptomātiska intrakraniāla asiņošana; hemoglobīna līmeņa pazemināšanās vismaz par 50 g/l; vismaz 4 vienību asiņu vai saspiestu šūnu pārliešana; asiņošana, kura bija saistīta ar hipotensiju, kad nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu lietošana; asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [ $p < 0,05$ ]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 0,80 [ $p=0,0026$ ]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 1,47 [ $p=0,0008$ ]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no  $\geq 75$  gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un SEE profilaksē un IKA riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaikus lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3 – 6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

#### Miokarda infarkts

RE-LY pētījumā, dabigatrāna eteksilāta grupā salīdzinot ar varfarīnu miokarda infarkta skaits gada laikā pieauga no 0,64% (varfarīns) līdz 0,82% (dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā)/0,81% (dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

#### **4.9 Pārdozēšana**

Par ieteiktajām lielākā dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1 apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Dabigatrānam nav specifiska antidota. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jā saglabā adekvāta diurēze. Pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiskas hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Var apsvērt aktivētā protrombīna kompleksa koncentrātu (piemēram, FEIBA) vai rekombinētā VIIa faktora, vai II, IX un X asinsreces faktoru koncentrātu lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto neutralizējošo zāļu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda

simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2 apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07

#### Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In-vivo* un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrēta atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī, uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

#### VTE profilakse

Ģeometriski vidējā dabigatrāna maksimālā koncentrācija plazmā pēc līdzsvara (pēc 3. dienas) iestāšanās, kas noteikta aptuveni 2 – 4 stundas pēc 220 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas, bija 70,8 ng/ml, bet intervāls 35,2-162 ng/ml (25.-75. statistiski). Dabigatrāna ģeometriski vidējā zemākā

koncentrācija, kas noteikta dozēšanas intervāla beigās (24 stundas pēc dabigatrāna 220 mg devas), bija vidēji 22.0 ng/ml, bet intervāls 13,0-35,7 ng/ml (25.-75. statistiski) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem tiek veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle bija 67 ng/ml, nosakot minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) (skatīt 4.4 un 4.9 apakšpunktu),
- aPTL 90. percentīle minimālajā līmenī (20 - 28 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija 51 sekunde, kas 1,3 reizes pārsniegtu normas augšējo robežu.

Pacientiem, kuriem tika veikta profilaktiska VTE terapija pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas ar 220 mg dabigatrāna eteksilāta reizi dienā, ECT netika noteikts.

#### Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar amplitūdu 117–275 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0–143 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un SEE terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

#### Klīniskā efektivitāte un drošība

##### *Etniskā izcelsme*

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

##### *Klīniskie pētījumi par venozās trombembolijas (VTE) profilaksi pēc lielas locītavu protezēšanas operācijas*

Divos lielos randomizētos, paralēlu grupu, dubultmaskētos devas apstiprināšanas pētījumos pacienti, kuriem tiek veikta plānveida liela ortopēdiska operācija (ceļa locītavas protezēšanas operācija un gūžas locītavas protezēšanas operācija), saņēma Pradaxa 75 mg vai 110 mg 1 - 4 stundu laikā pēc operācijas un pēc tam 150 mg vai 220 mg vienu reizi dienā, nodrošinot hemostāzi, vai enoksaparīnu 40 mg dienā pirms operācijas un pēc tam katru dienu.

RE-MODEL pētījumā (ceļa locītavas protezēšana) ārstēšana ilga 6 – 10 dienas un RE-NOVATE pētījumā (gūžas locītavas protezēšana) - 28 – 35 dienas. Kopumā tika ārstēti attiecīgi 2076 pacienti (celis) un 3494 (gūža).

Kopējais visa veida VTE (tajā skaitā PATE, proksimālas un distālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija

abu pētījumu primārais mērķis. Kopējais nozīmīgas VTE (tajā skaitā PATE un proksimālas DzVT, kā simptomātiskas, tā asimptomātiskas, noteiktas ar parasto venogrāfiju) un citu iemeslu izraisīto nāves gadījumu skaits bija abu pētījumu sekundārais galarezultāts un tiek uzskatīts par klīniski atbilstošāku. Abu pētījumu rezultāti parādīja, ka Pradaxa 220 mg un 150 mg antitrombotiskais efekts statistiski nav mazāks kā enoksaparīnam attiecībā uz kopējo VTE un visa veida cēloņu mirstību. Rezultāti attiecībā uz nozīmīgu VTE un ar VTE saistītu mirstību 150 mg devai bija nedaudz sliktāki kā enoksaparīnam (7. tabula). Labāki rezultāti bija 220 mg devai, kura attiecībā uz nozīmīgu VTE uzrādīja nedaudz labākus rezultātus kā enoksaparīns (7. tabula).

Klīniskie pētījumi tika veikti pacientu populācijā ar vidējo vecumu > 65 gadiem.

3. fāzes klīniskajos pētījumos netika novērotas atšķirības attiecībā uz efektivitāti un drošību starp vīriešiem un sievietēm.

RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumu populācijā (ārstēti 5539 pacienti) 51 % vienlaicīgi bija hipertensija, 9 % diabēts, 9 % koronāro artēriju slimība un 20 % venozā nepietiekamība anamnēzē. Neviena no šīm slimībām neietekmēja dabigatrāna iedarbību attiecībā uz VTE profilaksi vai asiņošanas biežumu.

Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības vērtējamo rezultātu dati bija homogēni attiecībā uz primāro efektivitātes galarezultātu un ir norādīti 7. tabulā.

Dati par kopējo ar VTE un citiem cēloņiem saistīto mirstību ir norādīti 8. tabulā.

Aprēķinātie nozīmīgas asiņošanas vērtējamie rezultāti ir parādīti tālāk 9. tabulā.

7. tabula. Nozīmīgu VTE un ar VTE saistītas mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	909	888	917
Sastopamība (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,78	1,09	
95 % TI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	506	527	511
Sastopamība (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,73	1,08	
95 % TI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

8. tabula. Kopējās ar VTE un ar visiem cēloņiem saistītās mirstības analīze ārstēšanas periodā RE-MODEL un RE-NOVATE ortopēdiskās ķirurģijas pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
N	880	874	897
Sastopamība (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,9	1,28	
95 % TI	0,63; 1,29	0,93; 1,78	
RE-MODEL (ceļa locītava)			
N	503	526	512
Sastopamība (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Riska attiecība pret enoksaparīnu	0,97	1,07	
95 % TI	0,82; 1,13	0,92; 1,25	

9. tabula. Nozīmīgas asiņošanas gadījumi katras terapijas gadījumā atsevišķi RE-MODEL un RE-NOVATE pētījumos

Klīniskais pētījums	Dabigatrāna eteksilāts 220 mg vienu reizi dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg vienu reizi dienā	Enoksaparīns 40 mg
RE-NOVATE (gūžas locītava)			
Ārstētie pacienti N	1146	1163	1154
NAG skaits N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ceļa locītava)			
Ārstētie pacienti N	679	703	694
NAG skaits N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

*Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem*

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna eteksilāta efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), kas bija vairākc centru, daudz nacionāls, nejaušināts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju un vidēju vai augstu insulta un SEE risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un SEE — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY dabigatrāna eteksilāta saņemšanai nejaušināja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS<sub>2</sub> vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64 % vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16 % aziātu. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2–3) bija 64,4 % (vidējā TTR vērtība 67 %).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un SEE profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju ir tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna

eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (riska koeficients 1,29; p=0,0929 un riska koeficients 1,27; p=0,1240, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

10.–12. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

10. tabula. Analīze par pirmo insultu vai SEE (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai SEE			
Biežums (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,74; 1,10)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	p = 0,2943	p = 0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

11. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3828	0,0001	
SEE			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,75 (0,58; 0,97)	
p vērtība	0,3139	0,0296	
Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	<0,001	<0,001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

12. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

13-14. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošības iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un SEE, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, svara, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

13. tabula. Insulta/SEE riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥65 un <75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
≥50 un <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

Attiecībā uz primāro drošības iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc ≥75 gadu vecuma. Vienlaicīga trombocītu salīšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu, aptuveni dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu. Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un CHADS<sub>2</sub> vērtības.

14. tabula. Apjomīgas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
≥65 un <75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
≥50 un <80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)
ASS lietošana	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Klopidogrela lietošana	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

### Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

### *Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm*

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsvīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3 apakšpunktu).

### **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C<sub>max</sub> sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

### Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.



Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 %, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jāsiglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības. Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

### Sadalījums

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izkliedes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidrums daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izkliedi audos.

C<sub>max</sub> un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C<sub>max</sub> dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 14. tabulā.

### Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2, 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

15. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins

plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Vidējais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50–<80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL  $\geq$ 80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

#### Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un  $C_{max}$  palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem. Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija  $\geq$ 75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Kermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija  $\geq$ 50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir  $\leq$ 50 kg.

#### Dzimums

Primārajos VTE profilakses pētījumos aktīvās vielas iedarbība sievietēm bija par aptuveni 40 %-50 % lielākaun devas pielāgošanu neiesaka. Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30 % augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

#### Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu, klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagreloru un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2, 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

*In vitro* mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

### **5.3 Prekliniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātišu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas pildījums

- Vīnskābe
- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksiopropilceluloze

#### Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)
- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze
- Attīrīts ūdens

#### Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- N-butilspirts
- Izopropilspirts
- Rūpnieciskais metilētais etilsiprīts
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Attīrīts ūdens
- Propilēnglikols

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

### Blisteriepakoju

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajām kapsulām multiiekopojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētā alumīnija blisteriekopojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriekopojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Blisteriekopojums sastāv no alumīnija folijas vāciņa daļā, kas ir pārklāta ar polivinilhlorīda polivinilacetāta kopolimēru akrilātu (PVHAK akrilāts) un ir saskarē ar produktu, un no polivinilhlorīda (PVH) alumīnija folijas pamatnes daļā, kas ir saskarē ar produktu.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriekopojuma, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Cietās kapsulas jāizņem no blisterplāksnītes noņemot klājošo foliju.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

## 8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 18. marts 2008.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā cietajā kapsulā ir 150 mg dabigatrāna eteksilāta (*dabigatranum etexilatam*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

katrā cietajā kapsulā ir 4 mikrogrami saulrieta dzeltenā (E110)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Kapsulas ar gaiši zilu necaurspīdīgu vāciņu un krēmkrāsas necaurspīdīgu 0. izmēra korpusu, kurā ir dzeltenīgas pelletes. Vāciņam ir uzdrukāts Boehringer Ingelheim kompānijas simbols, korpusam – R150.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem no šādiem riska faktoriem:

- iepriekš bijis insults, tranzitora išēmijas lēkme vai sistēmiska embolija (SEE)
- kreisā kambara izsviedes frakcija < 40 %
- simptomātiska sirds mazspēja, ≥ 2. pakāpe pēc *New York Heart Association* (NYHA) klasifikācijas
- vecums ≥ 75 gadi
- vecums ≥ 65 gadi saistībā ar kādu no tālāk minētajiem stāvokļiem: cukura diabēts, koronāro artēriju slimība vai hipertensija

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Terapija jāturpina ilgstoši.

Sekojošām divām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva ir 220 mg, lietojot 2 kapsulas pa 110 mg divreiz dienā:

- 80 gadus veciem un vecākiem pacientiem
- Pacienti, kuri vienlaikus lieto verapamilu

Sekojošām grupām ieteicamā Pradaxa dienas deva 300 mg vai 220 mg jāizvēlas, balstoties uz individuālu trombembolijas riska un asiņošanas riska izvērtējumu:

- Pacienti 75-80 gadu vecumā
- Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem
- Gastrīta ezofagīta vai gastroezofageāla atviļņa pacienti
- Citi pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku

Skatīt zemāk un 4.4, 4.5, 5.1 un 5.2 apakšpunktā.

Pacienti jānorāda, ka dabigatrāna nepanesības gadījumā viņiem nekavējoties jāsaazinās ar ārstējošo ārstu, lai veiktu pāreju uz citu pieņemamu ārstēšanu ar priekšskambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksei.

#### Gados vecāki pacienti (SPAF)

Pacienti 75–80 gadu vecumā jāārstē ar 300 mg dienas devu, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja ir zems trombembolijas risks un augsts asiņošanas risks, pēc ārsta ieskatiem individuāli var apsvērt 220 mg devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Paaugstināta asiņošanas riska dēļ šajā populācijā pacienti no 80 gadu vecuma jāārstē ar 220 mg dienas devu, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Tā kā nieru darbības traucējumi biežāk ir novērojami vecākiem cilvēkiem (> 75 gadu vecuma), nieru funkcija jānovērtē pirms terapijas uzsākšanas ar Pradaxa, aprēķinot CrCL, lai izslēgtu pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min). Ārstēšanas laikā nieru funkcija pacientiem jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos, utt.) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

#### Pacienti ar asiņošanas risku (SPAF)

Pacienti ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 4.4, 4.5, 5.1 un 5.2 apakšpunktu) rūpīgi klīniski jānovēro (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Pēc ārsta ieskatiem jālemj par devas pielāgošanu, pamatojoties uz iespējamā ieguvuma un riska izvērtējumu konkrētajam pacientiem. Koagulācijas tests (skatīt 4.4 apakšpunktu) var palīdzēt apzināt pacientus, kuriem ir paaugstināts asiņošanas risks pārmēru intensīvas dabigatrāna iedarbības dēļ. Ja pacientiem ar augstu asiņošanas risku konstatē pārmēru intensīvu dabigatrāna iedarbību, ieteicama 220 mg deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā. Ja rodas klīniski nozīmīga asiņošana, ārstēšana jāpārtrauc.

Pacienti ar gastrītu, ezofagītu vai gastroezofageālo atvilni var apsvērt devu 200 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo viņiem ir paaugstināts apjomīgas asiņošanas kuņģa-zarnu traktā risks (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Nieru funkcijas novērtējums (SPAF profilakse):

Visiem pacientiem:

- Pirms Pradaxa terapijas uzsākšanas jānovērtē nieru funkcija, aprēķinot kreatinīna klīrensu (CrCL), lai izslēgtu smagus nieru darbības traucējumus (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija ar Pradaxa ir kontrindicēta
- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē arī tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija, un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos)

Papildus prasības pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem virs 75 gadu vecuma:

- Ārstēšanas laikā nieru funkcija jānovērtē vismaz vienreiz gadā, vai biežāk pēc nepieciešamības tādās klīniskajās situācijās, kad ir aizdomas par pavājinātu vai traucētu nieru funkciju (kā hipovolēmija, dehidratācija un dažos zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumos).

Pradaxa klīnisko pētījumu laikā nieru funkciju novērtēšanai (CrCL ml/min) tika lietota *Cockcroft-Gault* metode. Formula ir sekojoša:

- kreatinīns μmol/l:

$$\frac{1.23 \times (140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{\text{seruma kreatinīns } [\mu\text{mol/l}]}$$

- kreatinīns mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{vecums [gadi]}) \times \text{ķermeņa masa [kg]} (\times 0.85 \text{ sievietēm})}{72 \times \text{seruma kreatinīns [mg/dl]}}$$

Šī metode ir ieteicama, ja CrCL pacientam tiek noteikts pirms Pradaxa lietošanas un Pradaxa lietošanas laikā.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi (SPAF)

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL) <30 ml/min) ārstēšana ar Pradaxa ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCL 50–≤80 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) ieteicamā dienas deva arī ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā. Tomēr paaugstināta asiņošanas riska pacientiem jāapsver devas samazināšana līdz 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska novērošana ir ieteicama slimniekiem ar nieru darbības traucējumiem.

#### Pradaxa un vieglu līdz vidēji spēcīgu P-glikoproteīna (P-gp) inhibitoru, piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila vienlaicīga lietošana (SPAF)

Devas pielāgošana nav nepieciešama vienlaicīgas amiodarona vai hinidīna lietošanas gadījumos (skatīt 4.4, 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā (skatīt 4.4 un 4.5 apakšpunktu). Šai gadījumā Pradaxa un šīs zāles jālieto vienlaicīgi.

#### Ķermeņa masa (SPAF)

Ievērojot pieejamos klīniskos un kinētiskos datus, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu), bet ieteicama cieša klīniskā uzraudzība pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### Dzimums (SPAF)

Pamatojoties uz pieejamiem klīniskajiem un kinētiskajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2 apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi (SPAF)

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 reizes virs normas augšējās robežas (NAR) tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem, kuros pētīja ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksi. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc Pradaxa lietošana nav ieteicama



(skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu). Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, kas varētu ietekmēt dzīvildzi, ir kontrindikācija (skatīt 4.3 apakšpunktu).

#### Pāreja (SPAF)

##### *No Pradaxa terapijas uz parenterālu antikoagulantu*

Pirms pāriet no dabigatrāna eteksilāta uz parenterālu antikoagulantu, pēc pēdējās devas lietošanas ieteicams nogaidīt 12 stundas (skatīt 4.5 apakšpunktu).

##### *No parenterālas antikoagulantu terapijas uz Pradaxa*

Dabigatrāna eteksilāts jālieto 0–2 stundas pirms aizvietošanas terapijas nākamās devas lietošanas laika vai tās pārtraukšanas brīdī, ja tiek veikta nepārtraukta terapija (piemēram, intravenozs nefrakcionētais heparīns (NFH) (skatīt 4.5 apakšpunktu)).

##### *No Pradaxa terapijas uz K vitamīna antagonistiem (KVA)*

Pamatojoties uz CrCL, uzsākšana jāpielāgo sekojoši:

- CrCL  $\geq$  50 ml/min, KVA jāuzsāk 3 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas
- CrCL  $\geq$  30- < 50 ml/min, KVA jāuzsāk 2 dienas pirms dabigatrāna eteksilāta pārtraukšanas

Tā kā Pradaxa var veicināt INR paaugstināšanos, INR nevajadzētu noteikt ātrāk kā vismaz 2 dienas pēc Pradaxa lietošanas pārtraukšanas.

##### *No K vitamīna antagonistiem (KVA) uz Pradaxa*

KVA lietošana jāpārtrauc. Dabigatrāna eteksilātu var lietot, tiklīdz starptautiskā normalizētā attiecība (INR) ir <2,0.

#### Kardioversija (SPAF)

Kardioversijas procedūras laikā pacienti var turpināt lietot dabigatrāna eteksilātu.

#### Pediatriskā populācija (SPAF)

Pradaxa nav piemērota lietošanai pediatriskā populācijā šādā indikācijā: insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju.

#### Izlaista deva (SPAF)

Aizmirstu dabigatrāna eteksilāta devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palikušas 6 stundas. Ja līdz nākamajai plānotajai lietošanas reizei palicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās devas.

#### Lietošanas veids (SPAF)

Pradaxa kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, lai izvairītos no paaugstināta asiņošanas riska (skatīt 5.2 un 6.6 apakšpunktu).

### 4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min) (skatīt 4.2 apakšpunktu)
- Aktīva, klīniski nozīmīga asiņošana
- Organiski bojājumi vai stāvokļi, kuri var tikt uzskatīti par spēcīgas asiņošanas riska faktoriem. Tie iespējams ir esoša vai nesena bijusi kuņģa vai zarnu trakta čūla, ļaundabīgi jaunveidojumi, kas ar lielu iespējamību var asiņot, nesena galvas smadzeņu vai muguras trauma, nesena galvas smadzeņu, muguras vai acu operācija, nesena intrakraniāla asiņošana, diagnosticētas vai iespējamās paplašinātas barības vada vēnas, arteriovenozas anomālijas, asinsvadu aneirismas vai nozīmīgas intraspīnālas vai intracerebrālas asinsvadu patoloģijas
- Vienlaikus terapija ar jebkuru citu antikoagulantu, kā piemēram, nefrakcionētu heparīnu (NFH), mazmolekulāru heparīnu (enoksaparīns, dalteparīns utt.), heparīna atvasinājumiem (fondaparīnu utt.), perorāliem antikoagulantiem (varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns utt), izņemot terapijas pārejas gadījumā uz vai no Pradaxa (skatīt 4.2 apakšpunktu) vai gadījumos, kad NFH tiek lietots centrālo vēnu vai artēriju katetru caurlaidības uzturēšanas devās
- Aknu darbības traucējumi vai aknu slimība ar sagaidāmu ietekmi uz dzīvildzi
- Vienlaikus terapija ar ketokonazolu, ciklosporīniem, itrakonazolu, takrolīmu un dronedaronu sistēmiskai lietošanai (skatīt 4.5 apakšpunktu)
- Sirds mākslīgās vārstules ar antikoagulantu terapijas nepieciešamību (skatīt 5.1 apakšpunktu).

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni > 2 NAR tika izslēgti no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kurā pētīja ar priekškambaru mirdzaritmiju saistīta insulta un SEE profilaksi. Nav ārstēšanas pieredzes šajā pacientu apakšgrupā, tāpēc šai pacientu grupai Pradaxa lietošana nav ieteicama.

#### Hemorāģijas risks

Dabigatrāna eteksilāts jālieto piesardzīgi apstākļos ar palielinātu asiņošanas risku un situācijās, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas ietekmē hemostāzi kavējot trombocītu agregāciju. Dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā asiņošana var notikt jebkurā vietā. Ja neizskaidrojami pazeminās hemoglobīns un/vai hematokrīts vai asinsspiediens, jāmeklē asiņošanas vieta.

Ar palielinātu dabigatrāna līmeni plazmā saistīti šādi faktori: pavājināta nieru darbība (CrCL 30 – 50 ml/min), vecums  $\geq$  75 gadi, maza ķermeņa masa (<50 kg) vai vienlaicīga viegla līdz vidēji spēcīga P-gp inhibitora (piemēram, amiodarona, hinidīna vai verapamila) lietošana (skatīt 4.2, 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Vienlaicīga tikagrelora lietošana pastiprina dabigatrāna iedarbību un var radīt farmakodinamisku mijiedarbību, palielinot asiņošanas risku (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Pētījumā par insulta un SE profilaksi pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāts bija saistīts ar lielāku apjomīgas gastrointestinālas (GI) asiņošanas biežumu, kas bija statistiski nozīmīgs dabigatrāna eteksilātam, lietotam 150 mg devā divas reizes dienā. Šādu palielinātu risku novēroja gados vecākiem pacientiem ( $\geq$ 75 gadi). Acetilsalicilskābes (ASS), klopidogrela vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana, kā arī ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageālais atviltis, palielina GI asiņošanas risku. Šādiem mirdzaritmijas pacientiem jāapsver 220 mg dabigatrāna deva, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā un jāseko 4.2 apakšpunktā norādītajām devu rekomendācijām. Lai novērstu GI asiņošanu, var apsvērt PSI lietošanu.

Asiņošanas risks var palielināties pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) vai selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI) (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Visā terapijas laikā ieteicama rūpīga klīniskā uzraudzība (jāpārbauda asiņošanas vai anēmijas pazīmes), jo īpaši, ja ir kombinēti riska faktori (skatīt 5.1 apakšpunktu).

1. tabulā sniegts kopsavilkums par faktoriem, kuri var palielināt asiņošanas risku. Lūdzu skatīt arī Kontraindikācijas 4.3 apakšpunktā.

Farmakodinamiskie un kinētiskie faktori	Vecums $\geq 75$ gadi
Faktori, kuri paaugstina dabigatrāna koncentrāciju plazmā	<p>Nozīmīgākie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCL 30–50 ml/min)</li> <li>• Vienlaicīga P-gp inhibitoru lietošana (daži P-gp inhibitori ir kontrindicēti, skatīt 4.3 un 4.5 apakšpunktu)</li> </ul> <p>Mazāk nozīmīgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maza ķermeņa masa (&lt;50 kg)</li> </ul>
Farmakodinamiskā mijiedarbība	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS</li> <li>• NPL</li> <li>• Klopidoģrels</li> <li>• SSAI vai SNAI</li> <li>• Citas zāles, kas var kavēt hemostāzi</li> </ul>
Slimības/procedūras, kuras saistītas ar īpašu asiņošanas risku	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iedzimti vai iegūti koagulācijas traucējumi</li> <li>• Trombocitopēnija vai funkcionālie trombocītu defekti</li> <li>• Nesen veikta biopsija, liela trauma</li> <li>• Bakteriāls endokardīts</li> <li>• Ezofagīts, gastrīts vai gastroezofageāls atvilknis</li> </ul>

Bojājumu, traucējumu, procedūras un/vai medikamentozas terapijas (tāda kā NPL, antiagreganti, SSAI un SNAI, skatīt 4.5 apakšpunktu) gadījumos, kas nozīmīgi palielina klīniski nozīmīgas asiņošanas risku, rūpīgi jāizvērtē riska- ieguvuma attiecība. Pradaxa jālieto tikai tādos gadījumos, kad ieguvums ir lielāks kā asiņošanas risks.

Pradaxa lietošanas gadījumā parasti nav nepieciešama standarta antikoagulējošās iedarbības uzraudzība. Tomēr varētu būt lietderīgi noteikt dabigatrāna izraisīto antikoagulējošo iedarbību, lai izvairītos no pārmērīgi lielas dabigatrāna devas papildu riska faktoru klātbūtnē. INR tests nav drošs pacientiem, kuri lieto Pradaxa, un ziņots par pseidopozitīvi paaugstinātu INR rezultātu. Tāpēc nevajadzētu veikt INR testu. Atšķaidītā trombīna laiks (dTT), ekarīna asinsreces laiks (ECT) un aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (aPTL) var sniegt noderīgu informāciju, taču šie testi nav standartizēti, tāpēc rezultāti jāinterpretē uzmanīgi (skatīt 5.1 apakšpunktu).

2. tabulā parādīti koagulācijas testu minimālo vērtību robežraksturlielumi, kas varētu būt saistīti ar palielinātu asiņošanas risku (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Tests (minimālās vērtības)	
dTT [ng/ml]	> 200
ECT [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>3
aPTL [x reizes pārsniedz normas augšējo robežu]	>2
INR	Nevajadzētu veikt

Pacientiem, kuriem attīstās akūta nieru mazspēja, Pradaxa lietošana jāpārtrauc (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu <50 kg (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Ja rodas smaga asiņošana, terapija jāpārtrauc un jānoskaidro asiņošanas iemesls (skatīt 4.9 apakšpunktu).

Zāles, kas palielina asiņošanas risku, nedrīkst lietot vienlaikus ar Pradaxa, vai arī tās jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5 apakšpunktu).

#### Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai

Fibrinolītisko līdzekļu lietošana akūta insulta ārstēšanai var tikt apsvērta, ja pacienta aTL, ECT vai aPTL nepārsniedz vietējās references augšējo normas robežu.

#### Mijiedarbība ar P-gp induktoriem

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

#### Ķirurģiskas operācijas un iejaukšanās

Pacienti, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas vai invazīvas procedūras, ir pakļauti lielākam asiņošanas riskam. Tādēļ ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt dabigatrāna eteksilāta lietošanu.

Kad ārstēšana saistībā ar iejaukšanos uz laiku pārtraukta, jāievēro piesardzība, un nepieciešams antikoagulanta monitorings. Pacientiem ar nieru mazspēju var būt ilgāks dabigatrāna klīrenss (skatīt 5.2 apakšpunktu). Tas jāņem vērā pirms jebkuru procedūru veikšanas. Šādos gadījumos koagulācijas tests (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu) var palīdzēt noteikt, vai hemostāze joprojām ir traucēta.

#### Pirmsoperācijas fāze

3. tabulā ir sniegts kopsavilkums par zāļu lietošanas pārtraukšanas noteikumiem pirms invazīvām vai ķirurģiskām procedūrām.

Nieru funkcija (CrCL, ml/min)	Prognozētais eliminācijas pusperiods (stundas)	Pārtrauciet dabigatrāna lietošanu pirms plānveida operācijas	
		Liels asiņošanas risks vai apjomīga operācija	Standarta risks
≥80	~13	2 dienas iepriekš	24 stundas iepriekš
≥50–<80	~15	2–3 dienas iepriekš	1–2 dienas iepriekš
≥30–<50	~18	4 dienas iepriekš	2–3 dienas iepriekš (>48 stundas)

Ja nepieciešama akūta iejaukšanās, dabigatrāna eteksilāta lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, operācija/iejaukšanās jāatliek vismaz uz 12 stundām pēc pēdējās devas lietošanas. Ja operāciju nav iespējams atlikt, var palielināties asiņošanas risks. Šis asiņošanas risks jāizvērtē attiecībā pret iejaukšanās steidzamību (par kardioversiju skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Spinālā anestēzija/epidurālā anestēzija/lumbālpunkcija

Tādās procedūrās kā spinālajā anestēzijā var būt nepieciešama pilnvērtīga hemostatiskā funkcija.

Traumatiskas vai atkārtotas punkcijas un epidurālu katetru ilgstošas lietošanas gadījumā var būt palielināts spināla vai epidurāla asinsizplūduma risks. Pēc katetra izņemšanas jānogaida vismaz 2 stundas, pirms tiek lietota pirmā dabigatrāna eteksilāta deva. Šādi pacienti bieži jāpārbauda, lai konstatētu spinālam vai epidurālam asinsizplūdamam raksturīgo neiroloģisko pazīmju un simptomu esamību.

#### Pacienti ar palielinātu asiņošanas risku pēcoperācijas fāzē

Pacienti ar asiņošanas risku vai pacienti, kuri pakļauti pārmērīgas iedarbības riskam, jo īpaši pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) jāārstē piesardzīgi (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Pēc pilnīgas hemostāzes panākšanas atsāciet ārstēšanu.

#### Pacienti ar augstu ķirurģiskās mirstības risku un iekšējiem trombembolisku notikumu riska faktoriem

Pieejamie dati par dabigatrāna efektivitāti un drošību šādiem pacientiem ir ierobežoti, tādēļ viņi jāārstē, ievērojot piesardzību.

#### Miokarda infarkts

III fāzes RE-LY pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais miokarda infarkta (MI) biežums bija 0,82, 0,81, un 0,64 % / gadā dabigatrāna eteksilātam 110 mg divas reizes dienā, dabigatrāna eteksilātam 150 mg divas reizes dienā un varfarīnam, proti, ar dabigatrāna eteksilātu saistītais relatīvais risks salīdzinājumā ar varfarīnu bija 29 % un 27 %. Neatkarīgi no ārstēšanas veida visaugstāko absolūto MI risku novēroja šādās apakšgrupās ar līdzīgu relatīvu risku: pacientiem ar iepriekš bijušu MI, pacientiem pēc  $\geq 65$  gadu vecuma ar diabētu vai koronāro artēriju slimību, pacientiem ar kreisā kambara izsviedes frakciju  $< 40$  % un pacientiem ar vidēji smagu nieru disfunkciju Turklāt lielāku MI risku novēroja pacientiem, kuri vienlaikus lietoja ASS plus klopidoģrelu vai tikai klopidoģrelu.

#### Krāsvielas

Pradaxa cietās kapsulas satur krāsvielu - saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Antikoagulantu un trombocītu agregāciju inhibējošas zāles

Par šādu līdzekļu lietošanu nav vai ir ierobežoti dati un tie var palielināt asiņošanas risku, ja tiek lietoti vienlaikus ar Pradaxa: tādi antikoagulantu kā nefrakcionēts heparīns (NFH), mazmolekulāri heparīni (LMWH), un heparīna atvasinājumi (fondaparīnoks, dezirudīns), trombolītiskas zāles, un K vitamīna antagonistu rivaroksabāns vai citi perorāli antikoagulantu (skatīt 4.3 apakšpunktu), un trombocītu agregāciju inhibējoši līdzekļi kā GPIIb/IIIa receptoru antagonisti, tiklopidīns, prasugrels, tikagrelors, dekstrāns un sulfīnpirazons (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem, tika novērots, ka citu perorālu vai parenterālu antikoagulantu lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu var palielināt apjomīgas asiņošanas risku aptuveni 2,5 reizes, galvenokārt situācijās, kad zāles tiek nomainītas no viena antikoagulanta uz citu (skatīt 4.3 apakšpunktu).

NFH var ievadīt devā, kas nepieciešama centrālā venozā vai arteriālā katetra darbības nodrošināšanai (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Pamatojoties uz datiem, kuri apkopoti III fāzes pētījumā RE-LY ar priekškambaru mirdzaritmijas pacientiem (skatīt 5.1 apakšpunktu), tika novērots, ka trombocītu agregācijas inhibitoru ASS vai klopidoģrela lietošana vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu var dubultīgi palielināt apjomīgas asiņošanas risku (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Klopidogrels: I fāzes pētījumā, kurā piedalījās jauni, veseli vīriešu dzimuma brīvprātīgie, dabigatrāna eteksilāta un klopidogrela vienlaicīga lietošana nepagarināja kapilārās asiņošanas laiku salīdzinājumā ar klopidogrela monoterapiju. Turklāt dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub>, kā arī dabigatrāna ietekmi raksturojošie koagulācijas rādītāji un trombocītu agregācija, kas raksturo klopidogrela ietekmi, bija praktiski nemainīgi, salīdzinot kombinēto terapiju ar attiecīgajiem monoterapijas veidiem. Lietojot 300 mg vai 600 mg klopidogrela piesātinošo devu, dabigatrāna AUC<sub>τ,ss</sub> un C<sub>max,ss</sub> palielinājās aptuveni par 30–40 % (skatīt 4.4 apakšpunktu) (skatīt zemāk arī sadaļu par ASS).

ASS: dabigatrāna eteksilāta un ASS vienlaicīgas lietošanas ietekme uz asiņošanas risku tika pētīta pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju II fāzes pētījumā, kurā pielietoja nejausinātu vienlaicīgu ASS lietošanu. Pamatojoties uz loģistisko regresijas analīzi, ASS un dabigatrāna eteksilāta (150 mg divas reizes dienā) vienlaicīga lietošana var palielināt asiņošanas risku no 12 % līdz 18 % un 24 %, lietojot ASS attiecīgi 81 mg un 325 mg devā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

NPL: ir pierādīts, ka NPL, kas īslaicīgi lietoti pretsāpju efekta panākšanai perioperatīvajā fāzē, ir saistīti ar palielinātu asiņošanas risku, ja tiek lietoti kopā ar dabigatrāna eteksilātu. NPL ilgstošas lietošanas gadījumā asiņošanas risks saistībā gan ar dabigatrāna, gan varfarīna lietošanu pieauga aptuveni par 50 %. Tādēļ asiņošanas riska dēļ, jo īpaši, ja tiek lietoti NPL, kuru eliminācijas pusperiods ir >12 stundas, ieteicama rūpīga novērošana attiecībā uz asiņošanas pazīmēm (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Mazmolekulārie heparīni: mazmolekulāro heparīnu, piemēram, enoksaparīna, un dabigatrāna eteksilāta vienlaicīga lietošana nav īpaši pētīta. Pēc pārejas no ārstēšanas ar 40 mg enoksaparīna dienā s.c. 3 dienu garumā 24 stundas pēc pēdējās enoksaparīna devas dabigatrāna iedarbības līmenis bija nedaudz zemāks nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts (vienreizēja 220 mg deva). Lietojot dabigatrāna eteksilātu pēc premedikācijas ar enoksaparīnu, novēroja augstāku anti-FXa/FIIa aktivitāti nekā tad, kad bija lietots tikai dabigatrāna eteksilāts. Uzskata, ka cēlonis tam ir enoksaparīna terapijai piemītošais pārņemšanas efekts, un to neuzskata par klīniski nozīmīgu. Pārējie ar dabigatrānu saistītie antikoagulācijas testi enoksaparīna premedikācijas ietekmē būtiski nemainījās.

#### Mijiedarbības, kas saistītas ar dabigatrāna eteksilāta un dabigatrāna metabolisma īpašībām

Dabigatrāna eteksilātu un dabigatrānu nemetabolizē citohroma P450 sistēma, un tie *in vitro* neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus. Tāpēc ar dabigatrānu nav paredzama šāda veida mijiedarbība.

#### Mijiedarbība ar transportproteīniem

##### *P-gp inhibitori*

Dabigatrāna eteksilāts ir izplūdes transportproteīna P-gp substrāts. Paredzams, ka P-gp inhibitoru (piem., amiodarona, verapamila, hinidīna, ketokonazola, dronedarona, klaritromicīna un tikagrelora) lietošanas rezultātā paaugstinās dabigatrāna koncentrācija plazmā.

Ja nav īpaši aprakstīts citādi, dabigatrāna un spēcīgu P-gp inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana (kontrolējot asiņošanas vai anēmijas pazīmes). Koagulācijas tests palīdz noteikt pacientus ar palielinātu asiņošanas risku paaugstināta dabigatrāna iedarbības līmeņa dēļ (skatīt 4.2, 4.4 un 5.1 apakšpunktu).

Šādi spēcīgi P-gp inhibitori ir kontrindicēti: sistēmisks ketokonazols, ciklosporīni, itrakonazols, takrolīms un dronedarons (skatīt 4.3 apakšpunktu). Lietojot kopā ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem (piemēram, amiodaronu, hinidīnu, verapamilu un tikagreloru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ketokonazols: ketokonazols palielina kopējā dabigatrāna AUC<sub>0-∞</sub> un C<sub>max</sub> attiecīgi par 138 % un 135 % pēc vienas 400 mg iekšējās devas, un attiecīgi par 153 % un 149 % pēc vairākām iekšējām 400 mg

ketokonazola devām reizi dienā. Ketokonazols neietekmēja laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai, terminālo pusperiodu un vidējo saglabāšanās laiku organismā (skatīt 4.4 apakšpunktu). Vienlaicīga ārstēšana ar ketokonazolu sistēmiskai lietošanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Dronedarons: kad dabigatrāna eteksilāts un dronedarons tika lietoti vienlaikus, pēc atkārtotas 400 mg dronedarona lietošanas divreiz dienā kopējā dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  raksturlielumi palielinājās attiecīgi aptuveni 2,4 un 2,3 reizes (+136 % un 125 %) un pēc vienas 400 mg devas lietošanas aptuveni 2,1 un 1,9 reizes (+114 % un 87 %). Dabigatrāna terminālo eliminācijas pusperiodu un renālo klīrensu dronedarons neietekmēja. Kad vienreizējas un atkārtotas dronedarona devas tika lietotas 2 h pēc dabigatrāna eteksilāta, dabigatrāna  $AUC_{0-\infty}$  bija attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes lielāks. Lietošana vienlaikus ar dronedaronu ir kontrindicēta.

Amiodarons: Pradaxa lietojot vienlaikus ar 600 mg vienas devas iekšķīgi lietojamu amiodaronu, amiodarona un tā aktīvā metabolīta DEA uzsūkšanās apjoms un ātrums būtībā nemainījās. Dabigatrāna AUC un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi aptuveni 60 % un 50 %. Mijiedarbības mehānisms vēl nav līdz galam noskaidrots. Ņemot vērā amiodarona ilgo pussabrukšanas periodu, zāļu mijiedarbība iespējama vairākas nedēļas pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar amiodaronu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Hinidīns: hinidīns tika lietots pa 200 mg ik pēc 2 stundām līdz 1000 mg kopējai devai. Dabigatrāna eteksilāts tika lietots divreiz dienā 3 dienas pēc kārtas, 3. dienā kopā ar hinidīnu vai bez tā. Lietojot vienlaicīgi ar hinidīnu, dabigatrāna  $AUC_{\tau,ss}$  un  $C_{max,ss}$  vidēji palielinājās attiecīgi par 53 % un 56 %, (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar hinidīnu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Verapamils: lietojot 150 mg dabigatrāna eteksilāta vienlaikus ar iekšķīgu lietojamu verapamilu, dabigatrāna  $C_{max}$  un AUC paaugstinājās, bet šo izmaiņu lielums bija atkarīgs no ievadīšanas laika un verapamila zāļu formas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Vislielākais dabigatrāna kāpums tika novērots pēc pirmās verapamila ātras darbības zāļu devas, lietojot to vienu stundu pirms dabigatrāna eteksilāta ( $C_{max}$  paaugstinājās par aptuveni 180 % un AUC par aptuveni 150 %).

Efekts pieaugošā veidā samazinājās, lietojot ilgstošas darbības zāļu formu ( $C_{max}$  paaugstinājās par aptuveni 90 % un AUC par aptuveni 70 %) vai daudzkārtējas verapamila lietošanas gadījumā ( $C_{max}$  paaugstinājās par aptuveni 60 % un AUC par aptuveni 50 %).

Gadījumos, kad pacienti vienlaicīgi saņem dabigatrāna eteksilātu un verapamilu, Pradaxa deva ir jāsamazina līdz 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā (skatīt 4.2 apakšpunktu). Rūpīga klīniska uzraudzība ir ieteicama gadījumos, kad dabigatrāna eteksilātu kombinē ar verapamilu, īpaši asiņošanas gadījumos, un it īpaši, pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem.

Gadījumos, kad verapamils tika lietots 2 stundas pēc dabigatrāna eteksilāta, netika novērota nozīmīga mijiedarbība ( $C_{max}$  paaugstinājās par aptuveni 10 % un AUC par aptuveni 20 %). To var izskaidrot ar dabigatrāna pilnīgu absorbciju 2 stundu laikā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Klaritromicīns: kad 500 mg klaritromicīna divreiz dienā nozīmēja veselīgiem brīvprātīgajiem vienlaicīgi ar dabigatrāna eteksilātu,  $C_{max}$  paaugstināšanās par 19 % un AUC par 15 % neradīja nekādas klīniskās drošības šaubas. Tomēr, dabigatrāna pacientiem vienlaicīgi nozīmējot klaritromicīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību izslēgt nevar. Tādēļ gadījumos, kad dabigatrānu lieto vienlaicīgi ar klaritromicīnu, jāveic rūpīga pacienta uzraudzība, īpaši asiņošanas gadījumos un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Tikagrelors: gadījumos, kad vienreizēja dabigatrāna eteksilāta 75 mg deva tika nozīmēta vienlaicīgi ar 180 mg tikagrelora sākuma devu, dabigatrāna AUC un  $C_{max}$  paaugstinājās attiecīgi 1,73 reizes un 1,95 reizes (+76% un 95%). Pēc atkārtotu 90 mg tikagrelora devu divreiz dienā lietošanas dabigatrāna iedarbība pastiprinājās (AUC un  $C_{max}$  attiecīgi 1,56 reizes un 1,46 reizes (+56% un 46%)).

Tādi kontraindicētie (skatīt 4.3 apakšpunktu) P-gp inhibitori kā itrakonazols, takrolīms un ciklosporīni nav klīniski pētīti, bet ir sagaidāmi līdzīgi rezultāti kā ketokonazolam *in vitro* pētījumos (skatīt 4.3 apakšpunktu).

Nav pieejami ne klīniski, ne *in vitro* rezultāti posakonazolam, kas nav rekomendējams vienlaicīgai lietošanai ar Pradaxa.

#### *P-gp induktori*

Paredzams, ka P-gp induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna vai fenitoīna) vienlaicīga lietošana rada pazeminātu dabigatrāna koncentrāciju plazmā, tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.5 un 5.2 apakšpunktu).

Rifampicīns: kontroles induktora rifampicīna 600 mg iepriekšēja lietošana reizi dienā 7 dienas samazināja dabigatrāna maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 65,5 % un 67 %. Inducējošā darbība samazinājās, atjaunojot dabigatrāna darbību tuvu references līmenim, 7 dienas pēc rifampicīna terapijas pārtraukšanas. Pēc nākamām 7 dienām netika novērota turpmāka biopieejamības palielināšanās.

#### *Citas zāles, kas ietekmē P-gp*

P-gp (kā inhibitori vai induktori) ietekmē proteāzes inhibitori, piemēram, ritonavīrs, ritonavīra un lopinavīra vai ritonavīra un tipranavīra kombinācijas, nelfinavīrs un sakvinavīrs. Tie nav pētīti, un tādēļ tos nav ieteicams izmantot ārstēšanai vienlaicīgi ar Pradaxa.

#### *P-gp substrāti*

Digoksīns: pētījumā, kurā piedalījušies 24 veseli cilvēki, Pradaxa lietojot vienlaikus ar digoksīnu, netika novērotas digoksīna iedarbības un klīniski nozīmīgas dabigatrāna iedarbības pārmaiņas.

#### Vienlaicīga lietošana ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI) un selektīviem serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNAI)

SSAI un SNAI palielināja asiņošanas risku RE-LY pētījumā visās pacientu grupās.

#### Kuņģa pH

Pantoprazols: Pradaxa lietojot vienlaikus ar pantoprazolu, tika novērota dabigatrāna laukuma zem plazmas koncentrācijas un laika līknes samazināšanās par aptuveni 30 %. Pantoprazols un citi protonu sūkņa inhibitori (PSI) tika lietoti vienlaikus ar Pradaxa klīniskajos pētījumos, un vienlaicīgas PSI lietošanas laikā Pradaxa efektivitātes samazināšanās netika novērota.

Ranitidīns: ranitidīna lietošanai vienlaikus ar Pradaxa nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabigatrāna uzsūkšanās apjomu.

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā dabigatrāna eteksilāta terapijas laikā jāizsargājas no grūtniecības.



## Grūtniecība

Ir maz datu par dabigatrāna eteksilāta lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Pradaxa nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

## Barošana ar krūti

Nav klīnisku datu par dabigatrāna ietekmi uz zīdaiņiem zīdīšanas periodā.

Ārstēšanas laikā ar Pradaxa zīdīšana ir jāpārtrauc.

## Fertilitāte

Dati par cilvēkiem nav pieejami.

Pētījumos ar dzīvniekiem novēroja ietekmi uz mātišu auglību, kas izpaudās kā samazināta ielīgздоšanās un palielināts spontāno abortu biežums pirms ielīgздоšanās, lietojot devu 70 mg/kg (kas atbilst 5 reizes augstākai koncentrācijai plazmā nekā pacientiem). Nekāda cita ietekme uz mātišu auglību netika novērota. Tēviņu auglība netika ietekmēta. Lietojot mātiņai toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 5 - 10 reizes augstāka, nekā lietojot pacientiem), žurkām un trušiem novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu un embriofetālo dzīvotspēju līdz ar palielinātu augļa variāciju biežumu. Pre- un postnatālajā pētījumā, lietojot mātiņām toksiskas devas (kad koncentrācija plazmā bija 4 reizes augstāka nekā pacientiem novērotā), novēroja palielinātu augļa mirstību.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pradaxa neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Lietošanas drošuma raksturojuma kopsavilkums

Pamatpētījumā, kurā tika pētīta insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju, dabigatrāna eteksilāta grupā tika nejaušināts pavisam 12 091 pacients. No šiem pacientiem 6059 tika ārstēti ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divas reizes dienā, savukārt 5983 saņēma 110 mg devu divas reizes dienā.

Kopumā nevēlamās blakusparādības radās aptuveni 22 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuri saņēma ārstēšanu insulta un SEE profilaksei (ilgstoša ārstēšana līdz 3 gadu garumā).

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir asiņošana, kas rodas kopumā aptuveni 16,5 % pacientu ar priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem ārstēšana tiek veikta insulta un SEE profilakses nolūkā.

Lai arī klīniskajos pētījumos reti novērota, var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā iekļautas blakusparādības, kuras novērotas trombemboliska insulta un SEE pētījumos, kuros piedalījušies pacienti ar priekškambaru mirdzaritmiju, un tās iedalītas pēc orgānu sistēmu grupām (OSG) un biežuma, izmantojot šādu dalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

OSG ieteiktais termins.	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Bieži
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Retāk
Trombocitopēnija	Retāk
Pazemināts hematokrīta līmenis	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība pret zālēm	Retāk
Nieze	Retāk
Izsitumi	Retāk
Anafilaktiska reakcija	Reti
Angioneirotiska tūska	Reti
Nātrene	Reti
Bronhu spazmas	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	
Intrakraniāla hemorāģija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hematoma	Retāk
Brūces asiņošana	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Deguna asiņošana	Bieži
Hemoptīze	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	Bieži
Sāpes vēderā	Bieži
Caureja	Bieži
Dispepsija	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Taisnās zarnas asiņošana	Retāk
Hemoroidāla asiņošana	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta čūlas	Retāk
Gastroezofagīts	Retāk
Gastroezofagāla refluksa slimība	Retāk
Vemšana	Retāk
Disfāģija	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Traucēta aknu darbība/izmainīti aknu funkcionālie rādītāji	Retāk
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	Retāk
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Reti
Hiperbilirubinēmija	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Hemorāģijas ādā	Retāk
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Hemartroze	Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ģenituroloģiska asiņošana, ieskaitot hematūriju	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Asiņošana injekcijas vietā	Reti
Katetrizācijas vietas asiņošana	Reti

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Traumatiska asiņošana	Reti
Asiņošana incīzijas vietā	Reti

### Asiņošana

5. tabulā attēlots asiņošanas gadījumu skaits, atsevišķi izdalot apjomīgu un jebkāda veida asiņošanu, pamatpētījumā, kurā tika pētīta trombemboliska insulta un SEE profilakse pacientiem ar priekškambaru mirdzartmiju.

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Apjomīga asiņošana	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Intrakraniāla asiņošana	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
GI asiņošana	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Asiņošana ar letālu iznākumu	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Neliela asiņošana	1566 (13,16 %)	1787 (14,85 %)	1931 (16,37 %)
Jebkāda asiņošana	1754 (14,74 %)	1993 (16,56 %)	2166 (18,37 %)

Masīva asiņošana tika definēta kā asiņošana, kura atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem: Asiņošana, kura bija saistīta ar hemoglobīna līmeņa pazemināšanos vismaz par 20 g/l vai kuras rezultātā bija nepieciešams pārliegt vismaz 2 vienības asiņu vai saspiestu šūnu. Simptomātiska asiņošana kritiskā vietā vai orgānā: intraokulāra, intrakraniāla, intraspināla vai intramuskulāra asiņošana ar nodalījuma sindromu, retroperitoneāla asiņošana, intraartikulāra asiņošana vai perikardiāla asiņošana.

Masīva asiņošana tika klasificēta kā dzīvībai bīstama, ja atbilda vienam vai vairākiem no šādiem kritērijiem:

Asiņošana ar letālu iznākumu; simptomātiska intrakraniāla asiņošana; hemoglobīna līmeņa pazemināšanās vismaz par 50 g/l; vismaz 4 vienību asiņu vai saspiestu šūnu pārliešana; asiņošana, kura bija saistīta ar hipotensiju, kad nepieciešama intravenoza inotropo līdzekļu lietošana; asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā vai 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski zemāks dzīvībai bīstamas asiņošanas un intrakraniālas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu [ $p < 0,05$ ]. Ar abu stiprumu dabigatrāna eteksilāta devām tika novērots arī statistiski nozīmīgi mazāks kopējais asiņošanas biežums. Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 110 mg divas reizes dienā, bija būtiski mazāks apjomīgas asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 0,80 [ $p=0,0026$ ]). Pacientiem, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu dabigatrāna eteksilātu 150 mg divas reizes dienā, bija būtiski lielāks apjomīgas GI asiņošanas risks, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 1,47 [ $p=0,0008$ ]). Šādu ietekmi novēroja galvenokārt pacientiem no  $\geq 75$  gadu vecuma.

Dabigatrāna radītais klīniskais ieguvums insulta un SEE profilaksē un ISS riska mazināšanā salīdzinājumā ar varfarīnu saglabājas visās pacientu apakšgrupās, piemēram, daļot pacientus pēc nieru darbības traucējumu esamības, vecuma, vienlaikus lietotajām zālēm, piemēram, antiagregantiem vai P-gp inhibitoriem. Lai gan noteiktās pacientu apakšgrupās ir palielināts apjomīgas asiņošanas risks, ja tiek veikta ārstēšana ar antikoagulantu, palielināto asiņošanas risku, kas saistīts ar dabigatrānu, nosaka GI asiņošana, kuru parasti novēro pirmajos 3–6 mēnešos pēc dabigatrāna eteksilāta terapijas uzsākšanas.

## Miokarda infarkts

RE-LY pētījumā, dabigatrāna eteksilāta grupā salīdzinot ar varfarīnu miokarda infarkta skaits gada laikā pieauga no 0,64% (varfarīns) līdz 0,82% (dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā)/0,81% (dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā) (skatīt 5.1 apakšpunktu).

### **4.9 Pārdozēšana**

Par ieteiktajām lielāka dabigatrāna eteksilāta deva pakļauj pacientu palielinātam asiņošanas riskam.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, koagulācijas testi var palīdzēt noteikt asiņošanas risku (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktu). Kalibrēts kvantitatīvais aTL tests vai atkārtoti aTL mērījumi ļauj prognozēt laiku, kādā tiks sasniegta noteikta dabigatrāna koncentrācija (skatīt 5.1 apakšpunktu), arī tādā gadījumā, ja ir sākti papildu pasākumi, piemēram, dialīze.

Pārmērīga antikoagulācija var būt par iemeslu Pradaxa terapijas pārtraukšanai. Dabigatrānam nav specifiska antidota. Hemorāģisku komplikāciju gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāizmeklē asiņošanas cēlonis. Tā kā dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, jā saglabā adekvāta diurēze. Pēc ārsta ieskatiem jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana, piemēram, ķirurģiskas hemostāze un asins tilpuma aizstāšana.

Var apsvērt aktivētā protrombīna kompleksa koncentrātu (piemēram, FEIBA) vai rekombinētā VIIa faktora, vai II, IX un X asinsreces faktoru koncentrātu lietošanu. Ir eksperimentāli pierādījumi, kas apliecina šo zāļu nozīmi dabigatrāna antikoagulējošās darbības novēršanā, taču to lietderība klīniskos apstākļos vēl nav pierādīta. Koagulācijas testi var kļūt maldinoši pēc ieteikto neutralizējošo zāļu ievadīšanas. Interpretējot šo testu rezultātus, jābūt uzmanīgiem. Gadījumos, kad ir trombocitopēnija vai lietoti ilgstošas darbības antiagreganti, jāapsver arī trombocītu koncentrātu ievadīšana. Jebkāda simptomātiska ārstēšana jāveic saskaņā ar ārsta slēdzienu.

Apjomīgas asiņošanas gadījumos, jāapsver koagulācijas speciālista, ja tāds pieejams, konsultācija.

Tā kā spēja saistīties ar olbaltumvielām ir zema, dabigatrāns ir dializējams; klīniskajos pētījumos ir iegūta ierobežota klīniskā pieredze, kas pierādītu šāda ārstēšanas paņēmiena lietderību (skatīt 5.2 apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: antitrombotiski līdzekļi, tiešas darbības trombīna inhibitori, ATĶ kods: B01AE07.

#### Darbības mehānisms

Dabigatrāna eteksilāts ir mazas molekulas priekšzāles, kurām nav nekādas farmakoloģiskas aktivitātes. Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts strauji uzsūcas un tiek pārvērsts par dabigatrānu esterāzes katalizētā hidrolīzē plazmā un aknās. Dabigatrāns ir spēcīgs, konkurētspējīgs, atgriezenisks, tiešs trombīna inhibitors. Tā ir galvenā aktīvā viela plazmā.

Trombīns (serīna proteāze) nodrošina fibrinogēna pārveidošanos par fibrīnu asinsreces ķēdē, tāpēc tā nomākšana kavē trombu veidošanos. Dabigatrāns inhibē arī brīvo trombīnu, ar fibrīnu saistīto trombīnu un trombīna izraisīto trombocītu agregāciju.

## Farmakodinamiskā iedarbība

*In-vivo* un *ex-vivo* dzīvnieku pētījumos pierādīta dabigatrāna antitrombotiskā un antikoagulanta iedarbība pēc intravenozas ievadīšanas un dabigatrāna eteksilāta iedarbība pēc perorālas ievadīšanas dažādos dzīvnieku trombozes modeļos.

Balstoties uz II fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem, var apgalvot, ka pastāv skaidri izteikta sakarība starp dabigatrāna koncentrāciju plazmā un antikoagulējošās iedarbības pakāpi. Dabigatrāns paildzina trombīna laiku (TT), ECT un aPTL.

Kalibrēta atšķaidītā TT (dTT) tests sniedz norādi par dabigatrāna koncentrāciju plazmā, ko var salīdzināt ar paredzamo dabigatrāna koncentrāciju plazmā.

ECT var sniegt tiešu norādi par tiešo trombīna inhibitoru aktivitāti.

aPTL tests ir plaši pieejams un sniedz aptuveni norādi par antikoagulējošās darbības intensitāti, kas sasniegta ar dabigatrānu. Tomēr aPTL testam ir ierobežots jutīgums un tas nav piemērots kvantitatīvi precīzai antikoagulējošās darbības novērtēšanai, īpaši tad, ja plazmā ir liela dabigatrāna koncentrācija. Lieli aPTL raksturlielumi interpretējami uzmanīgi.

Kopumā var pieņemt, ka šie antikoagulējošās darbības raksturlielumi varētu liecināt par dabigatrāna līmeni un palīdzēt novērtēt asiņošanas risku, t.i., dabigatrāna minimālo līmeni, kas pārsniedz 90. percentīli, vai koagulācijas testu, piemēram, aPTL, kas veikts minimālajā līmenī, uzskata par saistītu ar palielinātu asiņošanas risku.

Dabigatrāna vidējā ģeometriskā maksimālā koncentrācija plazmā līdzsvara fāzē, veicot mērījumus aptuveni 2 stundas pēc 150 mg dabigatrāna eteksilāta lietošanas divas reizes dienā, bija 175 ng/ml, ar amplitūdu 117–275 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda). Dabigatrāna vidējā ģeometriskā zemākā koncentrācija, veicot mērījumus no rīta, kad vērojama zemākā koncentrācija, tas ir, zāļu lietošanas intervāla beigās (proti, 12 stundas pēc vakarā lietotās 150 mg dabigatrāna devas), bija vidēji 91,0 ng/ml, ar amplitūdu 61,0–143 ng/ml (25.–75. percentīles amplitūda).

Pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju, kuriem tika veikta profilaktiska insulta un SEE terapija ar 150 mg dabigatrāna eteksilāta divreiz dienā,

- dabigatrāna plazmas koncentrācijas 90. percentīle, nosakot minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija aptuveni 200 ng/ml,
- ECT minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) bija paaugstināts aptuveni 3 reizes virs normas augšējās robežas, kas attiecas uz novēroto ECT pagarināšanās par 103 sekundēm 90. percentīli,
- aPTL attiecība, kas vairāk nekā 2 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (aPTL pagarināšanās par aptuveni 80 sekundēm) minimālajā līmenī (10 - 16 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas) parāda novērojumu 90. percentīli.

## Klīniskā efektivitāte un drošība

*Insulta un SEE profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekškambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem*

Klīniskie pierādījumi par dabigatrāna efektivitāti ir iegūti no RE-LY pētījuma (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), kas bija vairākcietņu, daudznacionāls, nejaušināts paralēlo grupu pētījums, kurā maskētā veidā lietoja divas dabigatrāna eteksilāta devas (110 mg un 150 mg divas reizes dienā), salīdzinot ar nemaskētā veidā lietotu varfarīnu, pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju un vidēju vai augstu insulta un SEE risku. Primārais mērķis šajā pētījumā bija noteikt vismaz varfarīnam līdzvērtīgu dabigatrāna eteksilāta iedarbību, mazinot kombinētā iznākuma — insulta un SEE — kopējo biežumu. Tika analizēts arī statistiskais pārākums.

Pētījumā RE-LY dabigatrāna eteksilāta saņemšanai nejaušināja pavisam 18 113 pacientus, kuru vidējais vecums bija 71,5 gadi un kuru vidējā CHADS<sub>2</sub> vērtība bija 2,1. Pacientu populāciju veidoja 64 % vīriešu, 70 % baltās rases pārstāvju un 16 % aziātu. Pacienti, kuri bija nejaušināti, lai saņemtu varfarīnu, vidējais procentuālais laiks līdz terapeitiska līmeņa sasniegšanai (TTR) (INR 2–3) bija 64,4 % (vidējā TTR vērtība 67 %).

RE-LY pētījumā tika pierādīts, ka dabigatrāna eteksilāts, lietots devā 110 mg divas reizes dienā, insulta un SEE profilaksē pacientiem ar priekškambaru mirdzaritmiju ir vismaz tikpat efektīvs kā varfarīns, jo samazināja IKA, kopējo asiņošanas un apjomīgas asiņošanas biežumu. Deva 150 mg divas reizes dienā ir saistīta ar būtiski mazāku išēmiska un hemorāģiska insulta, vaskulāras nāves, IKA un kopējo asiņošanas risku, salīdzinot ar varfarīnu. Apjomīgas asiņošanas biežums, lietojot šo devu, bija līdzīgs kā varfarīna lietošanas gadījumā. Miokarda infarkta biežums bija nedaudz paaugstināts dabigatrāna eteksilāta 110 mg divas reizes dienā un 150 mg divas reizes dienā grupās, salīdzinot ar varfarīnu (risika koeficients 1,29; p=0,0929 un risika koeficients 1,27; p=0,1240, attiecīgi). Uzlabojoties INR kontroles iespējai, novērotais dabigatrāna eteksilāta ieguvums, salīdzinot ar varfarīnu, samazinās.

6.–8. tabulā parādīti dati par svarīgākajiem rezultātiem vispārējā populācijā.

6. tabula. Analīze par pirmo insultu vai SEE (primārais kritērijs) RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejausinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults un/vai SEE			
Biežums (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,74; 1,10)	0,65 (0,52; 0,81)	
p vērtības pārākums	p = 0,2943	p = 0,0001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

7. tabula. Analīze par pirmo išēmiska vai hemorāģiska insulta gadījumu RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejausinātie pacienti	6015	6076	6022
Insults			
Biežums (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p vērtība	0,3828	0,0001	
SEE			
Biežums (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p vērtība	0,3099	0,1582	
Išēmisks insults			
Biežums (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,75 (0,58; 0,97)	
p vērtība	0,3139	0,0296	
Hemorāģisks insults			
Biežums (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p vērtība	<0,001	<0,001	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

8. tabula. Analīze par dzīvildzi visu un kardiovaskulāro cēloņu gadījumā RE-LY pētījuma laikā

	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā	Varfarīns
Nejaušinātie pacienti	6015	6076	6022
Mirstība jebkāda cēloņa dēļ			
Biežums (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p vērtība	0,1308	0,0517	
Vaskulārā mirstība			
Biežums (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Riska koeficients pret varfarīnu (95 % TI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p vērtība	0,2081	0,0430	

% attiecas uz notikumu biežumu gadā

9.-10. tabulā attēloti rezultāti par primāro efektivitātes un drošības iznākumu noteiktās apakšgrupās.

Attiecībā uz primāro iznākumu, proti, insultu un SEE, netika identificētas apakšgrupas (tas ir, pēc vecuma, svara, dzimuma, nieru darbības, etniskās piederības u.c.) ar atšķirīgu riska koeficientu salīdzinājumā ar varfarīnu.

9. tabula. Insulta/SEE riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
≥65 un <75	0,87 (0,62, 1,20)	0,68 (0,47, 0,96)
≥75	0,88 (0,66, 1,17)	0,67 (0,49, 0,90)
≥80	0,68 (0,44, 1,05)	0,65 (0,43, 1,00)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
≥50 un <80	0,91 (0,68, 1,20)	0,65 (0,47, 0,88)
≥80	0,83 (0,52, 1,32)	0,71 (0,44, 1,15)

Attiecībā uz primāro drošības iznākumu — apjomīgu asiņošanu — bija vērojama mijiedarbība starp ārstēšanas ietekmi un vecumu. Ar vecumu pieauga ar dabigatrāna lietošanu saistītais relatīvais asiņošanas risks salīdzinājumā ar varfarīnu. Visaugstākais relatīvais risks bija pacientiem pēc 75 gadu vecuma. Vienlaicīga trombocītu salīpšanas inhibitoru, ASS vai klopidogrela lietošana ar dabigatrāna eteksilātu vai varfarīnu. dubulto apjomīgo asiņošanu biežumu.

Netika konstatēta būtiska ārstēšanas ietekmes mijiedarbība apakšgrupās pēc nieru funkcijas un CHADS<sub>2</sub> vērtības.

10. tabula. Masīvas asiņošanas riska koeficients un 95 % TI pa apakšgrupām

Iznākums	Dabigatrāna eteksilāts 110 mg divas reizes dienā pret varfarīnu	Dabigatrāna eteksilāts 150 mg divas reizes dienā pret varfarīnu
Vecums (gadi)		
<65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
≥65 un <75	0,70 (0,56, 0,89)	0,80 (0,64, 1,00)
≥75	1,01 (0,83, 1,23)	1,18 (0,98, 1,43)
≥80	1,12 (0,84, 1,49)	1,35 (1,03, 1,77)
CrCL (ml/min)		
≥30 un <50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
≥50 un <80	0,76 (0,61, 0,93)	0,89 (0,73, 1,08)
≥80	0,59 (0,43, 0,82)	0,84 (0,62, 1,13)
ASS lietošana	0,85 (0,68, 1,05)	0,92 (0,75, 1,14)
Klopidogrela lietošana	0,88 (0,56, 1,37)	0,95 (0,62, 1,46)

### Pediatriskā populācija

Eiropas zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Pradaxa pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās trombembolisko notikumu profilaksei apstiprinātajā indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

### Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

### *Klīniskie pētījumi par trombembolijas profilaksi pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm*

II fāzes pētījumā dabigatrāna eteksilātu un varfarīnu lietoja 252 pacientiem pēc nesenas sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (vēl atrodies slimnīcā pēcoperācijas periodā) un pacientiem, kuriem mākslīgās sirds vārstules protezēšanas operācija veikta vairāk nekā pirms 3 mēnešiem. Vairāk trombembolijas gadījumu (galvenokārt insultus un simptomātisku/asimptomātisku mākslīgā vārstuļa trombozi) un vairāk asiņošanas gadījumu novēroja ar dabigatrāna eteksilātu nekā ar varfarīnu. Pacientiem agrīnā pēcoperācijas periodā masīvas asiņošanas izpaudās galvenokārt kā hemorāģiskais izsīdums perikardā, īpaši pacientiem, kuri dabigatrāna eteksilāta lietošanu uzsāka agri (t.i. 3. dienā) pēc sirds mākslīgās vārstules protezēšanas operācijas (skatīt 4.3 apakšpunktu).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Pēc perorālas lietošanas dabigatrāna eteksilāts tiek strauji un pilnīgi pārvērsts par dabigatrānu, kas ir aktīvā forma plazmā. Priekšzāļu dabigatrāna eteksilāta šķelšana esterāžu katalizētā hidrolīzē līdz aktīvajai vielai dabigatrānam ir galvenā metaboliskā reakcija. Dabigatrāna absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas Pradaxa lietošanas bija aptuveni 6,5 %.

Pēc iekšķīgas Pradaxa lietošanas veseliem brīvprātīgajiem dabigatrāna farmakokinētikai raksturīga strauja koncentrācijas palielināšanās plazmā, C<sub>max</sub> sasniedzot 0,5 - 2,0 stundas pēc lietošanas.

### Uzsūkšanās

Pētījumā, kurā tika vērtēta dabigatrāna eteksilāta uzsūkšanās 1-3 stundas pēc operācijas, tika konstatēta salīdzinoši lēna uzsūkšanās, salīdzinot ar absorbciju veseliem brīvprātīgajiem, turklāt raksturīga vienmērīga koncentrācijas un laika līkne bez liela koncentrācijas maksimuma plazmā. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas pēcoperācijas periodā blakusfaktoru, piemēram, anestēzijas, gastrointestinālas parēzes un ķirurģiskās iejaukšanās, ietekmes



dēļ, kas nav atkarīga no perorālās zāļu formas. Turpmākā pētījumā tika pierādīts, ka lēna un aizkavēta uzsūkšanās parasti raksturīga tikai operācijas dienā. Turpmākās dienās dabigatrāna uzsūkšanās ir strauja, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundās pēc zāļu lietošanas.

Pārtika neietekmē dabigatrāna eteksilāta biopieejamību, taču aizkavē laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā par 2 stundām.

Lietojot kapsulas perorāli bez hidroksipropilmetilcelulozes (HPMC) apvalka, biopieejamība var paaugstināties līdz 75 %, salīdzinot ar standarta kapsulu. Tādēļ vienmēr jā saglabā HPMC kapsulu integritāte, lai izvairītos no ārstēšanās laikā netīši paaugstinātas dabigatrāna eteksilāta biopieejamības. Tāpēc pacienti jāinformē, ka kapsulu nedrīkst atvērt, tā jānorij vesela un tās saturu nedrīkst pārkaisīt vai iemaisīt ēdienā vai dzērienā (skatīt 4.2 apakšpunktu).

### Sadalījums

Tika konstatēta zema (34 – 35 %), no koncentrācijas neatkarīga dabigatrāna piesaistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem. Dabigatrāna izkliedes tilpums ir 60 – 70 litru, kas pārsniedz kopējo organisma šķidrums daudzumu un liecina par vidēju dabigatrāna izkliedi audos.

C<sub>max</sub> un laukums zem koncentrācijas un laika līknes plazmā bija proporcionāls devai. Pēc C<sub>max</sub> dabigatrāna koncentrācija plazmā bieksponenciāli samazinās ar vidējo terminālo pusperiodu 11 stundas gados vecākiem indivīdiem. Pēc vairāku devu lietošanas novēroja aptuveni 12–14 stundas ilgu terminālo pusperiodu. Eliminācijas pusperiods nebija atkarīgs no devas. Eliminācijas pusperiods ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā, kā parādīts 11. tabulā.

### Biotransformācija

Dabigatrāna metabolisms un izvadīšana tika pētīta pēc vienas radioaktīvi iezīmēta dabigatrāna devas intravenozas ievadīšanas veseliem vīriešiem. Pēc intravenozas devas ievadīšanas dabigatrāna radītā radioaktivitāte tika izvadīta galvenokārt ar urīnu (85 %). Ar izkārnījumiem tika izvadīti 6 % lietotās devas. 168 stundas pēc devas ievadīšanas kopējā izvadītā radioaktivitāte bija 88 – 94 % ievadītās devas.

Dabigatrāns tiek konjugēts, veidojot farmakoloģiski aktīvus acilglikuronīdus. Ir četri izomēri – 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglikuronīdi, un katrs no tiem veido mazāk par 10 % kopējā dabigatrāna plazmā. Citu metabolītu zīmju daudzums bija nosakāms tikai ar ļoti jutīgām analīzes metodēm. Dabigatrāns tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu ar aptuveno ātrumu 100 ml/min, kas atbilst glomerulārās filtrācijas ātrumam.

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru mazspēja

I fāzes pētījumos dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) pēc perorālas Pradaxa lietošanas brīvprātīgajiem ar vidēji smagu nieru mazspēju (CrCL 30 – 50 ml/min) ir aptuveni 2,7 reizes lielāka nekā brīvprātīgajiem bez nieru mazspējas.

Nelielam brīvprātīgo skaitam ar smagu nieru mazspēju (CrCL 10 – 30 ml/min) dabigatrāna kopējā iedarbība (AUC) bija aptuveni 6 reizes lielāka un eliminācijas pusperiods aptuveni 2 reizes ilgāks nekā tas, kas novērots populācijā bez nieru mazspējas (skatīt 4.2, 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

11. tabula. Kopējā dabigatrāna eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem un cilvēkiem ar nieru darbības traucējumiem

Glomerulārās filtrācijas ātrums (CrCL) [ml/min]	g vid. (gCV%; diapazons) eliminācijas pusperiods [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)

Dabigatrāna izvadīšana hemodialīzē tika pētīta 7 pacientiem ar terminālu nieru slimību (ESRD) un bez priekškambaru mirdzaritmijas. Dialīze tika veikta ar dializāta plūsmu 700 ml/min, četras stundas ar asins plūsmas ātrumu 200 ml/min. vai 350 – 390 ml/min. Tādējādi tika izvadīts attiecīgi 50 % līdz 60 % brīvās vai kopējās dabigatrāna koncentrācijas. Dialīzē izvadītais zāļu daudzums ir proporcionāls asins plūsmas ātrumam līdz pat asins plūsmas ātrumam 300 ml/min. Dabigatrāna antikoagulējošā darbība pavājinājās līdz ar koncentrācijas samazināšanos plazmā, un FK/FD attiecību šī procedūra neietekmēja.

Vidējais CrCL RE-LY pētījumā bija 68,4 ml/min. Gandrīz pusei (45,8 %) pacientu RE-LY pētījumā CrCL bija >50–<80 ml/min. Salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥80 ml/min) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30–50 ml/min) dabigatrāna koncentrācija plazmā pirms un pēc zāļu lietošanas attiecīgi bija vidēji 2,29 un 1,81 reizi augstāka.

#### Gados vecāki pacienti

Specifiskos I fāzes farmakokinētikas pētījumos ar gados vecākiem indivīdiem novērota AUC palielināšanās par 40 – 60 % un  $C_{max}$  palielināšanās par vairāk nekā 25 % salīdzinājumā ar jaunākiem indivīdiem.

Vecuma ietekme uz dabigatrāna iedarbības līmeni apstiprināta RE-LY pētījumā, kurā pacientiem, kuru vecums bija ≥75 gadi, zemākā koncentrācija bija aptuveni par 31 % augstāka, bet pacientiem, kuru vecums bija <65 gadi, — aptuveni par 22 % zemāka nekā pacientiem vecumā no 65 līdz 75 gadiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

12 indivīdiem ar vidēji smagu aknu mazspēju (*Child Pugh B*) netika konstatētas dabigatrāna kopējās iedarbības pārmaiņas salīdzinājumā ar 12 kontrolgrupas pārstāvjiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

#### Kermeņa masa

Pacientiem ar ķermeņa masu >100 kg dabigatrāna zemākā koncentrācija bija aptuveni par 20 % zemāka nekā pacientiem ar ķermeņa masu 50–100 kg robežās. Vairums (80,8 %) pacientu bija ≥50 kg un <100 kg kategorijā, un skaidras atšķirības netika konstatētas (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu). Pieejami ierobežoti klīniskie dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≤50 kg.

#### Dzimums

Sievietēm ar priekškambaru mirdzaritmiju zemākā koncentrācija un koncentrācija pēc devas lietošanas bija vidēji par 30 % augstāka. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2 apakšpunktu).

#### Etniskā izcelsme

Klīniski nozīmīgas etniskās atšķirības dabigatrāna farmakokinētikā un farmakodinamikā baltās rases pārstāvjiem, afroamerikāņiem, spāņiem, japāņiem vai ķīniešiem nav novērotas.

#### Farmakokinētiska mijiedarbība

Izplūdes transportproteīna P-gp substrāts ir nevis dabigatrāns, bet tā pirmszāles dabigatrāna eteksilāts. Tādēļ pētīta vienlaicīga lietošana ar P-gp transportproteīna inhibitoriem (amiodaronu, verapamilu,

klaritromicīnu, hinidīnu, dronedaronu, tikagreloru un ketokonazolu) un induktoriem (rifampicīnu) (skatīt 4.2, 4.4 un 4.5 apakšpunktu).

*In vitro* mijiedarbības pētījumos nav konstatēta nekāda galveno citohroma P450 izoenzīmu inhibīcija vai indukcija. Tas ir apstiprināts *in vivo* pētījumos veselīem brīvprātīgajiem, kuriem nekonstatēja nekādu mijiedarbību starp šo terapiju un šādām aktīvām vielām: atorvastatīns (CYP3A4), digoksīns (P-gp transportvielas mijiedarbība) un diklofenaks (CYP2C9).

### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos novēroto iedarbību radīja dabigatrāna pārmērīga farmakodinamiskā iedarbība.

Ietekme uz mātīšu auglību, lietojot zāles pa 70 mg/kg (piecas reizes pārsniedz iedarbību plazmā pacientiem), izpaudās ar implantācijas biežuma mazināšanos un biežāku augļa zaudēšanu pirms implantācijas. Žurkām un trušiem devās, kas bija toksiskas mātītēm (5 - 10 reizes pārsniedza iedarbības apjomu plazmā pacientiem), tika novērota augļa ķermeņa masas un dzīvotspējas mazināšanās, kā arī augļu atšķirību palielināšanās. Pre- un postnatālā pētījumā embriju mirstības palielināšanās tika novērota pēc devām, kas bija toksiskas mātītēm (deva atbilst iedarbības līmenim plazmā, kas ir 4 reizes lielāks par pacientiem novēroto).

Toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pelēm visā to dzīves garumā dabigatrānam netika konstatēta tumorigēna iedarbība, lietojot maksimālās devas līdz 200 mg/kg.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

#### Kapsulas pildījums

- Vīnskābe
- Akācija
- Hipromeloze
- Dimetikons 350
- Talks
- Hidroksiopropilceluloze

#### Kapsulas apvalks

- Karagināns
- Kālija hlorīds
- Titāna dioksīds
- Indigokarmīns (E132)
- Saulrieta dzeltenais (E110)
- Hipromeloze
- Attīrīts ūdens

#### Melnā apdrukas tinte

- Šellaka
- N-butilspirts
- Izopropilspirts
- Rūpnieciskais metilētais etilsiprīts
- Melnais dzelzs oksīds (E172)
- Attīrīts ūdens
- Propilēnglikols

## 6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

## 6.3 Uzglabāšanas laiks

Blisteri un pudele: 3 gadi

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Blisteriepakojums

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

Pudele

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.  
Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Kastītē pa 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 cietajām kapsulām multiiekopojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) perforētā alumīnija blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Turklāt, kastītē pa 6 blisterplāksnītēm (60 x 1) perforētā alumīnija baltā blisteriepakojumā ar vienu devu kontūrligzdā. Blisteriepakojums sastāv no alumīnija folijas vāciņa daļā, kas ir pārklāta ar polivinilhlorīda polivinilacetāta kopolimēru akrilātu (PVHAK akrilāts) un ir saskarē ar produktu, un no polivinilhlorīda (PVH) alumīnija folijas pamatnes daļā, kas ir saskarē ar produktu.

Polipropilēna pudele ar skrūvējamu vāciņu ar 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojuma, lūdzu, sekojiet šādiem norādījumiem:

- Cietās kapsulas jāizņem no blisterplāksnītes, noņemot klājošo foliju.
- Cietās kapsulas nedrīkst spiest cauri blistera folijai.
- Blistera foliju drīkst noņemt tikai tad, kad nepieciešama cietā kapsula.

Izņemot cieto kapsulu no pudeles, lūdzu, ievērojiet šādus norādījumus:

- Vāciņš atveras, to piespiežot un pagriežot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 01. augusts 2011  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS**

## A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražošanas licences īpašnieka, kurš atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar direktīvas 2002/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunotais RPP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;  
Ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Riska mazināšanas papildus pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina visus ārstus, kuri plāno izrakstīt/lietot Pradaxa, ar apmācības materiālu katrai indikācijai. Šim materiālam ir jāpievērš pastiprināta uzmanība potenciālam asiņošanas riska pieaugumam Pradaxa lietošanas laikā un ir jānodrošina padoms, kā to šo risku pārvaldīt. Pirms apmācības materiāla izdalīšanas Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar vietējo kompetento iestādi par tā saturu un formātu. Apmācības materiālam ir jābūt pieejamam izplatībai

abām terapeitiskām indikācijām pirms jaunās indikācijas (Insulta un sistēmiskas embolijas profilakse pieaugušiem pacientiem ar nevalvulāru priekšskambaru mirdzaritmiju un vienu vai vairākiem riska faktoriem) ieviešanas tirgū dalībvalstīs.

Ārsta apmācīnas materiālam jāsaturs:

- Zāļu apraksts
- Izrakstīšanas pamācība
- Pacienta brīdinājuma kartīte

Izrakstīšanas pamācībai jāsaturs sekojoša svarīga drošības informācija:

- Paaugstinātam asiņošanas riskam pakļautās populācijas apraksts
- Informācija par zālēm, kuras ir kontrindicētas vai kuras jālieto piesardzīgi sakarā ar palielinātu asiņošanas risku un/vai pastiprinātu dabīgas iedarbības
- Kontrindikācija pacientiem ar mākslīgām sirds vārstulēm un antikoagulantu terapijas nepieciešamību
- Nieru funkciju novērtēšanas rekomendācija
- Riska grupās esošu pacientu devas samazināšanas rekomendācijas
- Rīkošanās pārdozēšanas gadījumos
- Koagulācijas analīžu veikšana un datu interpretācija
- Visi pacienti jāiepazīstina ar brīdinājuma kartīti un jākonsultē par:
  - Asiņošanas pazīmēm vai simptomiem un situācijām, kad jāmeklē medicīniska palīdzība
  - Atbilstošas ārtēšanas nozīmīgumu
  - Nepieciešamību vienmēr nesāt līdz pacienta brīdinājuma kartīti
  - Nepieciešamību informēt ārstu par visām zālēm, kuras šobrīd tiek lietotas
  - Nepieciešamību informēt medicīnas darbiniekus par Pradaxa lietošanu pirms jebkādas ķirurģiskas vai invazīvas procedūras
- Pradaxa lietošanas instrukcija.

Reģistrācija apliecības īpašniekam jānodrošina Pacienta brīdinājuma kartītes pieejamība katrā zāļu iepakojumā. Kartītes teksts atrodams III pielikumā.

## **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS**

Nav piemērojams.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 75 mg BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E 110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 1 cietā kapsula  
30 x 1 cietā kapsula  
60 x 1 cietā kapsula

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/001 10 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/002 30 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/003 60 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/017 60 x 1 kapsula

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 75 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 110 mg BLISTERIEM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 1 cietā kapsula

30 x 1 cietā kapsula

60 x 1 cietā kapsula

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/005 10 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/006 30 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/007 60 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/018 60 x 1 kapsula

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**180 VIENĪBU MULTIIEPAKOJUMS (3 IEPAKOJUMI AR 60 CIETAJĀM KAPSULĀM) –  
BEZ BLUE BOX – 110 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 x 1 cietās kapsulas. Multiiepakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/014

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS 180 VIENĪBU MULTIEPAKOJUMAM  
(3 IEPAKOJUMI AR 60 CIETAJĀM KAPSULĀM), KURŠ IETĪTS CAURSPĪDĪGĀ FOLIJĀ  
– AR BLUE BOX – 110 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multiepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60 x 1) cietās kapsulas.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/014

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**100 VIENĪBU MULTIIEPAKOJUMS (2 IEPAKOJUMI AR 50 CIETAJĀM KAPSULĀM) –  
BEZ BLUE BOX – 110 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

50 x 1 cietās kapsulas. Multiiepakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/015

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS 100 VIENĪBU MULTIEPAKOJUMAM  
(2 IEPAKOJUMI AR 50 CIETAJĀM KAPSULĀM), KURŠ IETĪTS CAURSPĪDĪGĀ FOLIJĀ  
– AR BLUE BOX – 110 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multiepakojums: 100 (2 iepakojumi pa 50 x 1) cietās kapsulas.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/015

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE BLISTERIEPAKOJUMAM — 150 mg**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 x 1 cietā kapsula  
30 x 1 cietā kapsula  
60 x 1 cietā kapsula

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/009 10 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/010 30 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/011 60 x 1 kapsula  
EU/1/08/442/019 60 x 1 kapsula

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**180 VIENĪBU MULTIIEPAKOJUMS (3 IEPAKOJUMI AR 60 CIETAJĀM KAPSULĀM) –  
BEZ BLUE BOX – 150 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 x 1 cietās kapsulas. Multiiepakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA MARĶĶĒJUMS 180 VIENĪBU MULTIEPAKOJUMAM  
(3 IEPAKOJUMI AR 60 CIETAJĀM KAPSULĀM), KURŠ IETĪTS CAURSPĪDĪGĀ FOLIJĀ  
– AR BLUE BOX – 150 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multiepakojums: 180 (3 iepakojumi pa 60 x 1) cietās kapsulas.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**100 VIENĪBU MULTIIEPAKOJUMS (2 IEPAKOJUMI AR 50 CIETAJĀM KAPSULĀM) –  
BEZ BLUE BOX – 150 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

50 x 1 cietās kapsulas. Multiiepakojuma daļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/016

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS 100 VIENĪBU MULTIEPAKOJUMAM  
(2 IEPAKOJUMI AR 50 CIETAJĀM KAPSULĀM), KURŠ IETĪTS CAURSPĪDĪGĀ FOLIJĀ  
– AR BLUE BOX – 150 mg CIETĀS KAPSULAS**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā).

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Multiepakojums: 100 (2 iepakojumi pa 50 x 1) cietās kapsulas.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/016

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS 75 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BALTĀ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS 75 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS 110 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BALTĀ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS 110 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS 150 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BALTĀ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERS 150 mg**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

👉 Noņemiet foliju

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE UN ETIĶETE 75 mg PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 75 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 75 mg (tikai kastītei, nav piemērojams pudeles etiķetei)



**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
KASTĪTE UN ETIĶETE 110 mg PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 110 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 110 mg (tikai kastītei, nav piemērojams pudeles etiķetei)

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
KASTĪTE UN ETIĶETE 150 mg PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas  
Dabigatranum etexilatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 150 mg dabigatrāna eteksilāta (mesilāta veidā)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur saulrieta dzeltenu (E110) (vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā)

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapsula jānorij vesela, nedrīkst to košļāt vai atvērt tās saturu.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai  
Pievienota pacienta brīdinājuma kartīte.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/442/013

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pradaxa 150 mg (tikai kastītei, nav piemērojams pudeles etiķetei)

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Pradaxa 75 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatam

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Pradaxa lietošanas
3. Kā lietot Pradaxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pradaxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto

Pradaxa ir zāles, kas satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu.

Tās darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Pradaxa lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas pieaugušajiem.

#### 2. Pirms Pradaxa lietošanas

##### Nelietojiet Pradaxa šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība
- ja Jums pašlaik ir asiņošana
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itrakonazolu, zāles, kas ārstē sēnīšinfekcijas
- ja Jūs lietojat ciklosporīnu vai takrolīmu- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas
- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai novērstu Jūsu problēmas, kas saistītas ar neregulāras sirdsdarbības atkārtošanos
- ja Jūs lietojat zāles, kas iespaido asins recēšanu (piem. varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus vai situācijas, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns
- ja Jums ir mākslīga sirds vārstule.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pradaxa lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar Jūsu ārstu Pradaxa terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām, Pradaxa lietošana nav ieteicama.
- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, šādos gadījumos:
  - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana
  - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta biopsija (ķirurģiska audu izņemšana)
  - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana)
  - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums
  - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilni barības vadā
  - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, piemēram, aspirīnu (acetilsalicilskābi), klopidogrelu, tikagreloru
  - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu
  - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts)
  - ja Jūs zināt, ka Jums ir nieru funkcijas traucējumi, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā- slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) urīns)
  - ja esat vecāks par 75 gadiem
  - ja Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku
- ja Jums tiek veikta plānota operācija. Palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Pradaxa lietošana var būt uz laiku jāpārtrauc. Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms operācijas. Pacienti ar augstāku asiņošanas risku ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu agrāk.
- ja Jums jāveic neplānota operācija. Ja iespējams, operācija jāatliek vismaz līdz brīdim, kad kopš pēdējās devas lietošanas pagājušas 12 stundas. Ja operācijas atlikšana nav iespējama, var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts izvērtēs šo risku un operācijas steidzamību.
- ja Jums ir caurulīte (katetrs), kas ievietota mugurā:  
Mugurā var būt ievietota caurulīte, piemēram, anestēzijai vai sāpju mazināšanai pēc operācijas. Ja Pradaxa Jums tiek lietota pēc katetra izņemšanas, Jūsu ārsts Jūs regulāri izmeklēs.
- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu, lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

## **Bērni un pusaudži**

Pradaxa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Pradaxa**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Piemēram:

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīns, fenprokoumons, heparīns, klopidogrels, prazugrels, tikagrelors, rivaroksabāns)
- pretiekaisuma un pretsāpju līdzekļus (piemēram, aspirīns)
- asinszāles preparātus - augu valsts zāles pret depresiju

- zāles depresijas ārstēšanai- selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus
- rifampicīnu vai klaritromicīnu –antibiotiskus līdzekļus
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu)  
Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (150 mg), lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks. Pradaxa un šīs zāles jālieto vienā laikā.  
Ja lietojat verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (75 mg), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.
- zāles pret sēnīšinfekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, takrolīms, ciklosporīns)
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru)
- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu)

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pradaxa ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot Pradaxa, ja Jums iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sieviete auglīgā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Pradaxa lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Pradaxa lietošanas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pradaxa ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

### **Pradaxa satur saulrieta dzeltenu (E110)**

Šīs zāles satur krāsvielu, ko sauc par saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Pradaxa**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir 220 mg vienu reizi dienā (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka vai Jūsu vecums ir 75 gadi un vairāk, ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, ieteicamā Pradaxa deva ir 150 mg vienreiz dienā (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (75 mg), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

### Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Pradaxa jāsāk 1 – 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.



## Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas

Ārstēšana ar Pradaxa jāsāk 1 – 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28 – 35 dienas.

Abu veidu operāciju gadījumā: terapiju nedrīkst sākt, ja ir asiņošana no operācijas vietas. Ja terapiju nevar sākt līdz nākamai dienai pēc operācijas, ārstēšana jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

Pradaxa var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot nedaudz ūdens. Kapsulu nedrīkst pārplēst, košļāt vai izbērt pelletes no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

### **Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojuma, ievērojiet šādus norādījumus**

- Izņemiet kapsulas, atplēšot blistera plāksnītes aizmugurē esošo foliju.
- Nespiediet kapsulas cauri blistera folijai.
- Neatplēšiet blistera foliju, kamēr kapsula nav nepieciešama.

### **Izņemot Pradaxa kapsulas no pudeles, ievērojiet šādus norādījumus**

- Lai atvērtu, piespiediet un pagrieziet.

### **Antikoagulanta terapijas maiņa**

- *Pradaxa terapijas nomaiņa pret terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem*  
Nesāciet terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem (piemēram, heparīnu) 24 stundu laikā pēc pēdējās Pradaxa devas.
- *Injicējamu antikoagulantu terapijas nomaiņa pret terapiju ar Pradaxa*  
Sāciet Pradaxa lietošanu 0–2 stundas pirms laika, kad Jums vajadzētu ievadīt nākamo injekciju.

### **Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts, Jums var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var veikt Jums asins analīzes, lai izvērtētu asiņošanas risku.

Ja esat lietojis par ieteikto lielāku Pradaxa devu, nekavējoties informējiet savu ārstu. Ja rodas asiņošana, var būt nepieciešama ķirurģiska operācija vai ārstēšana ar asins pārliešanu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Pradaxa**

Turpiniet lietot savu Pradaxa dienas devu tai pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Pradaxa**

Lietojiet Pradaxa tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet Pradaxa lietošanu, to nepārrunājot ar savu ārstu. Pradaxa lietošanas pārtraukšana pacientiem, kuri tiek ārstēti pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, var palielināt asins recekļa veidošanās risku vēnā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pradaxa ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana – tā ir smagākā blakusparādība –

un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizkaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. Jūsu ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni.

Zemāk norādītās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Hemoglobīna daudzuma samazināšanās asinīs (eritrocītos esošs savienojums)
- Neparasti rezultāti aknu funkcionālajos testos

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Iespējama asiņošana no deguna, kuņģī vai zarnās, no dzimumlocekļa/maksts vai urīnceļos (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā) no hemoroīdiem, taisnajā zarnā, zemādā, locītavās, no vai pēc ievainojuma no ievainojuma vietas vai pēc operācijas
- Hematoma vai asiņošana no ķirurģiska griezuma vietas
- Asinis izkārnījumos, ko konstatē analīzēs
- Eritrocītu skaita samazināšanās asinīs
- Samazināta eritrocītu proporcija asinīs
- Alerģiska reakcija
- Vemšana
- Bieža vai šķidra vēdera izeja
- Slikta dūša
- Neliela šķidruma izdalīšanās no griezuma vietas pēc operācijas
- Šķidruma sūkšanās no brūces

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Asiņošana
- Asiņošana iespējama galvas samdzēnēs, no ķirurģiska griezuma vietas, injekcijas veikšanas vietā vai no katetra ievietošanas vietas vēnā
- Izdalījumi ar asins piejaukumu no katetra ieejas vietas vēnā
- Atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Eritrocītu skaita samazināšanās asinīs pēc operācijas
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada sejas vai kakla pietūkumu
- Ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā
- Pēkšņas ādas izmaiņas, kas iespaido tās krāsu un izskatu
- Nieze
- Kuņģa vai zarnu čūla
- Barības vada vai kuņģa iekaisums
- Kuņģa sulas atvilkšana barības vadā
- Sāpes vēderā vai kuņģī
- Gremošanas traucējumi
- Rīšanas grūtības
- Šķidruma sūkšanās no brūces
- Šķidruma sūkšanās no brūces pēc operācijas

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Aprūtināta elpošana vai sēkšana

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## 5. Kā uzglabāt Pradaxa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisters: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele: Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā. Uzglabājiet pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Pradaxa satur

- Aktīvā viela ir: dabigatrāns, kas tiek lietots 75 mg dabigatrāna eteksilāta mesilāta veidā.
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, akācija, hipromeloze, dimetikons 350, talks un hidroksipropilceluloze.
- Kapsulas apvalks satur karaginānu, kālija hlorīdu, titāna dioksīdu, indigokarmīnu, saulrieta dzelteno (E110), hipromelozi un attīrītu ūdeni.
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku, N-butilspirtu, izopropilspirtu, rūpniecisko metilēto etilspirtu, melno dzelzs oksīdu, attīrītu ūdeni un propilēnglikolu.

### Pradaxa ārējais izskats un iepakojums

Pradaxa ir cietā kapsula.

Pradaxa 75 mg cietajām kapsulām ir necaurspīdīgs gaiši zils vāciņš un necaurspīdīgs krēmkrāsas korpuss. Uz kapsulas vāciņa uzdrukāts Boehringer Ingelheim logo, bet korpusa – "R75".

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumā pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1 kapsulām alumīnija, perforētos vienas devas blisteros. Turklāt, Pradaxa 75 mg ir pieejama kastītē pa 60 x 1 kapsulai perforētā alumīnija baltā blisteriekpakojumā ar vienu devu kontūrligzdā.

Pradaxa 75 mg cietās kapsulas pieejamas arī polipropilēna (plastmasas) pudelēs pa 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

**Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28-00

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Pradaxa 110 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatam

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Pradaxa lietošanas
3. Kā lietot Pradaxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pradaxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto

Pradaxa ir zāles, kas satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu. Tās darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Pradaxa lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos vēnās pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas pieaugušajiem.

Pradaxa ir zāles, kuras lieto, lai mazinātu smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās risku, veidojoties asins receklim, pieaugušiem pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem (priekškambaru mirdzaritmiju) un papildu riska faktoriem. Pradaxa ir asinis sašķidrinošas zāles, kuras mazina asins recekļa veidošanās risku.

#### 2. Kas jāzina pirms Pradaxa lietošanas

##### Nelietojiet Pradaxa šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība
- ja Jums pašlaik ir asiņošana
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itrakonazolu, zāles, kas ārstē sēnīšinfekcijas
- ja Jūs lietojat ciklosporīnu vai takrolīmu- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas
- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai novērstu Jūsu problēmas, kas saistītas ar neregulāras sirdsdarbības atkārtošanos
- ja Jūs lietojat zāles, kas iespaido asins recēšanu (piem. varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus vai situācijas, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns
- ja Jums ir mākslīga sirds vārstule.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pradaxa lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar Jūsu ārstu Pradaxa terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām, Pradaxa lietošana nav ieteicama.
- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, šādos gadījumos:
  - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana
  - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta biopsija (ķirurģiska audu izņemšana)
  - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana)
  - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums
  - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilni barības vadā
  - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, piemēram, aspirīnu (acetilsalicilskābi), klopidogrelu, tikagreloru
  - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu
  - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts)
  - ja Jūs zināt, ka Jums ir nieru funkcijas traucējumi, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā- slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) urīns)
  - ja esat vecāks par 75 gadiem
  - ja Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku.
- ja Jums tiek veikta plānota operācija. Palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Pradaxa lietošana var būt jāpārtrauc. Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms operācijas. Pacienti ar augstāku asiņošanas risku ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu agrāk.
- ja Jums jāveic neplānota operācija. Ja iespējams, operācija jāatliek vismaz līdz brīdim, kad kopš pēdējās devas lietošanas pagājušas 12 stundas. Ja operācijas atlikšana nav iespējama, var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts izvērtēs šo risku un operācijas steidzamību.
- ja Jums ir caurulīte (katetrs), kas ievietota mugurā:  
Mugurā var būt ievietota caurulīte, piemēram, anestēzijai vai sāpju mazināšanai pēc operācijas. Ja Pradaxa Jums tiek lietota pēc katetra izņemšanas, Jūsu ārsts Jūs regulāri izmeklēs.
- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu, lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

## **Bērni un pusaudži**

Pradaxa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Pradaxa**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Piemēram:

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīns, fenprokoumons, heparīns, klopidogrels, prazugrels, tikagrelors, rivaroksabāns)
- pretiekaisuma un pret sāpju līdzekļus (piemēram, aspirīns)
- asinszāles preparātus - augu valsts zāles pret depresiju



- zāles depresijas ārstēšanai- selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus
- rifampicīnu vai klaritromicīnu –antibiotiskus līdzekļus
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu)

#### Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (150 mg), lietojot divas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks. Pradaxa un šīs zāles jālieto vienā laikā.

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (75 mg), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

#### Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks. Pradaxa un verapamilu saturošas zāles jālieto vienā laikā.

- zāles pret sēnīšinfekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, takrolīms, ciklosporīns)
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru)
- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu)

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pradaxa ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot Pradaxa, ja Jums iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sievietē auglīgā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Pradaxa lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Pradaxa lietošanas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pradaxa ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

### **Pradaxa satur saulrieta dzeltenu (E110)**

Šīs zāles satur krāsvielu, ko sauc par saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Pradaxa**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

### **Lietojiet Pradaxa kā rekomendēts sekojošos gadījumos:**

#### Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Ieteicamā deva ir 220 mg vienu reizi dienā (2 kapsulas pa 110 mg).

Ja Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka vai Jūsu vecums ir 75 gadi un vairāk, ieteicamā deva ir 150 mg vienu reizi dienā (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat amiodaronu, hinidīnu vai verapamilu saturošas zāles, ieteicamā Pradaxa deva ir 150 mg vienreiz dienā (2 kapsulas pa 75 mg).

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles un Jūsu nieru darbība ir kļuvusi vairāk nekā divas reizes vājāka, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva (75 mg), jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

#### *Pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijas*

Ārstēšana ar Pradaxa jāsāk 1 – 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 10 dienas.

#### *Pēc gūžas locītavas protezēšanas operācijas*

Ārstēšana ar Pradaxa jāsāk 1 – 4 stundu laikā pēc operācijas pabeigšanas, lietojot vienu kapsulu. Vēlāk 2 kapsulas vienu reizi dienā jālieto kopā 28 – 35 dienas.

Abu veidu operāciju gadījumā: terapiju nedrīkst sākt, ja ir asiņošana no operācijas vietas. Ja terapiju nevar sākt līdz nākamai dienai pēc operācijas, ārstēšana jāsāk ar 2 kapsulām vienu reizi dienā.

#### Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās, asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirds darbības traucējumiem

Ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā.

Ja esat 80 gadus vecs vai vecāks, Pradaxa ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Ja Jums varētu būt paaugstināts asiņošanas risks, Jūsu ārsts var izlemt parakstīt Jums Pradaxa 220 mg devā, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Pradaxa var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot nedaudz ūdens. Kapsulu nedrīkst pārplēst, košļāt vai izbērt pelletes no kapsulas, jo tas var palielināt asiņošanas risku.

#### **Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakojuma, ievērojiet šādus norādījumus**

- Izņemiet kapsulas, atplēšot blistera plāksnītes aizmugurē esošo foliju.
- Nespiediet kapsulas cauri blistera folijai.
- Neatplēsiet blistera foliju, kamēr kapsula nav nepieciešama.

#### **Izņemot Pradaxa kapsulas no pudeles, ievērojiet šādus norādījumus**

- Lai atvērtu, piespiediet un pagrieziet.

#### **Antikoagulanta terapijas maiņa**

- *Pradaxa terapijas nomaiņa pret terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem*

#### Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Nesāciet terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem (piemēram, heparīnu) 24 stundu laikā pēc pēdējās Pradaxa devas.

#### Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ profilakse pēc sirds darbības traucējumiem

Nesāciet terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem (piemēram, heparīnu) 12 stundu laikā pēc pēdējās Pradaxa devas.

- *Injicējamu antikoagulantu terapijas nomaiņa pret terapiju ar Pradaxa*

Sāciet Pradaxa lietošanu 0–2 stundas pirms laika, kad Jums vajadzētu ievadīt nākamo injekciju.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

- *Pāreja no Pradaxa uz asinis sašķidrinošo līdzekļu terapiju, kuru sastāvā ir K vitamīna antagonisti (piemēram, fenprokoumons)*  
Jūsu ārsts veiks Jums asinsanalīzes, lai noteiktu, kad jāuzsāk K vitamīna antagonistu terapiju.
- *Pāreja no asinis sašķidrinošo līdzekļu, kuru sastāvā ir K vitamīna antagonisti (piemēram, fenprokoumons), terapijas uz Pradaxa*  
Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic asinsanalīzes un jāinformē Jūs, kad sākt lietot Pradaxa.

#### **Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts, Jums var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var veikt Jums asins analīzes, lai izvērtētu asiņošanas risku.

Ja esat lietojis par ieteikto lielāku Pradaxa devu, nekavējoties informējiet savu ārstu. Ja rodas asiņošana, var būt nepieciešama ķirurģiska operācija vai ārstēšana ar asins pārliešanu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Pradaxa**

Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Turpiniet lietot savu Pradaxa dienas devu tai pašā laikā nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

Aizmirsto devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamās devas lietošanas laikam atlikušas 6 stundas.

Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaistās devas.

#### **Ja pārtraucat lietot Pradaxa**

Lietojiet Pradaxa tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet Pradaxa lietošanu, to nepārrunājot ar savu ārstu. Pradaxa lietošanas pārtraukšana var palielināt asins recekļa veidošanās risku vēnā pacientiem, kuri tiek ārstēti pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas, vai smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās risku pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pradaxa ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana – tā ir smagākā blakusparādība – un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizkaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. Jūsu ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni.

Zemāk norādītās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

#### Asins recekļa veidošanās profilakse pēc ceļa vai gūžas locītavas protezēšanas

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Hemoglobīna līmeņa samazināšanās (eritrocītos esoša viela)
- Neparasti rezultāti aknu funkcionālajos testos

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), no hemoroīdiem, taisnajā zarnā, no ievainojuma vietas, zemādā, locītavās, no vai pēc ievainojuma no ievainojuma vietas vai pēc operācijas
- Hematomas veidošanās vai asiņošana no ķirurģiska griezuma vietas
- Asinis izkārnījumos, ko konstatē analīzēs
- Eritrocītu (sarkano asins šūnu) samazināšanās asinīs
- Samazināta eritrocītu proporcija asinīs
- Alerģiska reakcija
- Vemšana
- Bieža vai šķidra vēdera izeja
- Nelabums
- Neliela šķidruma daudzuma sūkšanās no griezuma vietas, kas veikts ķirurģiskas manipulācijas laikā
- Izdalījumi no brūces (šķidruma sūkšanās no operācijas brūces)

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Asiņošana
- Iespējama asiņošana galvas smadzenēs, ķirurģiska griezuma vietā, injekcijas veikšanas vietā vai no vietas, kur vēnā ievietots katetrs
- Izdalījumi ar asins piejaukumu no vietas, kur vēnā ievietots katetrs
- Atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Eritrocītu skaita samazināšanās asinīs pēc operācijas
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada sejas vai kakla pietūkumu
- Ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezoši, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā
- Pēkšņas pārmaiņas ādā, kuras ietekmē tās krāsu un izskatu
- Nieze
- Kuņģa vai zarnu čūla
- Iekaisums barības vadā un kuņģī
- Kuņģa sulas atvilkšana barības vadā
- Vēdera sāpes vai kuņģa sāpes
- Gremošanas traucējumi
- Apgrūtināta rīšana
- Šķidruma sūkšanās no brūces
- Šķidruma sūkšanās no brūces pēc operācijas

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Apgrūtināta elpošana vai sēkšana

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā
- Eritrocītu (sarkano asins šūnu) samazināšanās asinīs
- Vēdera sāpes vai kuņģa sāpes
- Gremošanas traucējumi
- Bieža vai šķidra vēdera izeja
- Nelabums

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Asiņošana
- Iespējama asiņošana no hemoroīdiem, taisnajā zarnā vai galvas smadzenēs
- Hematomas veidošanās
- Atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Hemoglobīna līmeņa samazināšanās (eritrocītos esoša viela)
- Alerģiska reakcija
- Pēkšņas pārmaiņas ādā, kuras ietekmē tās krāsu un izskatu
- Nieze
- Kuņģa vai zarnu čūla
- Iekaisums barības vadā un kuņģī
- Kuņģa sulas atvilkšana barības vadā
- Vemšana
- Apgrūtināta rīšana
- Neparasti rezultāti aknu funkcionālajos testos

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Iespējama asiņošana locītavās, ķirurģiska griezumvietā, no ievainojuma, injekcijas veikšanas vietā vai no vietas, kur vēnā ievietots katetrs
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada sejas vai kakla pietūkumu
- Ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezīgi, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā
- Samazināta eritrocītu proporcija asinīs
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir ar aknām vai asinīm saistīti traucējumi

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Apgrūtināta elpošana vai sēkšana

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās asins recekļa veidošanās dēļ, profilakse pēc sirdsdarbības traucējumiem:

Klīniskajos pētījumos sirds lēkmes skaitliski biežāk novēroja Pradaxa lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems.

## **5. Kā uzglabāt Pradaxa**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisters: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele: Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā. Uzglabājiet pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Pradaxa satur**

- Aktīvā viela ir: dabigatrāns, kas tiek lietots 110 mg dabigatrāna eteksilāta mesilāta veidā.
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, akācija, hipromeloze, dimetikons 350, talks un hidroksipropilceluloze.
- Kapsulas apvalks satur karaginānu, kālija hlorīdu, titāna dioksīdu, indigokarmīnu, saulrieta dzeltenu (E110), hipromelozi un attīrītu ūdeni.
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku, N-butilspirtu, izopropilspirtu, rūpniecisko metilēto etilspirtu, melno dzelzs oksīdu, attīrītu ūdeni un propilēnglikolu.

### **Pradaxa ārējais izskats un iepakojums**

Pradaxa ir cietā kapsula.

Pradaxa 110 mg cietajām kapsulām ir necaurspīdīgs gaiši zils vāciņš un necaurspīdīgs krēmkrāsas korpuss. Uz kapsulas vāciņa uzdrukāts Boehringer Ingelheim logo, bet korpusa – "R110".

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumā pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1, multiepakojumā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) alumīnija, perforētos vienas devas blisteros. Turklāt, Pradaxa 110 mg ir pieejama kastītē pa 60 x 1 kapsulai perforētā alumīnija baltā blisteriekpakojumā ar vienu devu kontūrligzdā.

Pradaxa 110 mg cietās kapsulas pieejamas arī polipropilēna (plastmasas) pudelēs pa 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28-00

**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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu/>

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Pradaxa 150 mg cietās kapsulas dabigatranum etexilatam

#### Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Pradaxa lietošanas
3. Kā lietot Pradaxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pradaxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Pradaxa un kādam nolūkam tās lieto

Pradaxa ir zāles, kas satur aktīvo vielu dabigatrāna eteksilātu. Tās darbojas, organismā bloķējot vielu, kas ir iesaistīta asins recekļa veidošanā.

Pradaxa ir zāles, kuras lieto, lai mazinātu smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās risku, veidojoties asins receklis, pieaugušiem pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem (priekškambaru mirdzaritmiju) un papildu riska faktoriem. Pradaxa ir asinis sašķidrinošas zāles, kuras mazina asins recekļa veidošanās risku.

#### 2. Kas jāzina pirms Pradaxa lietošanas

##### Nelietojiet Pradaxa šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret dabigatrāna eteksilātu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir stipri pavājināta nieru darbība
- ja Jums pašlaik ir asiņošana
- ja Jums ir kāda orgāna slimība, kas palielina smagas asiņošanas risku
- ja Jums ir pastiprināta nosliece uz asiņošanu. Tā var būt iedzimta, ar nezināmu cēloni vai citu zāļu izraisīta
- ja Jums ir nopietni pavājināta aknu darbība vai aknu slimība, kas, iespējams, var izraisīt nāvi
- ja Jūs lietojat iekšķīgi ketokonazolu vai itrakonazolu, zāles, kas ārstē sēnīšinfekcijas
- ja Jūs lietojat ciklosporīnu vai takrolīmu- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas
- ja Jūs lietojat dronedaronu, zāles, kuras lieto, lai novērstu Jūsu problēmas, kas saistītas ar neregulāras sirdsdarbības atkārtošanos
- ja Jūs lietojat zāles, kas iespaido asins recēšanu (piem. varfarīns, rivaroksabāns, apiksabāns vai heparīns), izņemot antikoagulantu terapijas maiņas gadījumus vai situācijas, kad Jums ir venozs vai arteriāls katetrs un tā caurlaidības nodrošināšanai tiek lietots heparīns
- ja Jums ir mākslīga sirds vārstule.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Pradaxa lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jums iespējams vajadzēs arī konsultēties ar Jūsu ārstu Pradaxa terapijas laikā, ja parādās simptomi vai ja Jums nepieciešama operācija. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijis medicīnisks stāvoklis vai slimība, īpaši kāda no šajā sarakstā iekļautajām:

- ja Jums ir aknu slimība, kas ir saistīta ar asins izmeklējumu rezultātu pārmaiņām, Pradaxa lietošana nav ieteicama.
- ja Jums ir paaugstināts asiņošanas risks, piemēram, šādos gadījumos:
  - ja Jums nesen ir bijusi asiņošana
  - ja Jums pēdējā mēneša laikā veikta biopsija (ķirurģiska audu izņemšana)
  - ja Jums bijusi nopietna trauma (piemēram, kaula lūzums, galvas trauma vai jebkāda trauma, kuras gadījumā nepieciešama ķirurģiska ārstēšana)
  - ja Jums ir barības vada vai kuņģa iekaisums
  - ja Jums ir problēmas, kas saistītas ar kuņģa sulas atvilni barības vadā
  - ja Jūs saņemat zāles, kas var palielināt asiņošanas risku, piemēram, aspirīnu (acetilsalicilskābi), klopidogrelu, tikagreloru
  - ja Jūs lietojat pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, diklofenaku, ibuprofēnu, piroksikāmu
  - ja Jums ir sirds infekcija (bakteriāls endokardīts)
  - ja Jūs zināt, ka Jums ir nieru funkcijas traucējumi, vai Jums ir dehidratācijas pazīmes (tādi simptomi kā- slāpes un samazināta apjoma, tumšas krāsas (koncentrēts) urīns)
  - ja esat vecāks par 75 gadiem
  - ja Jūsu ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk.
- ja Jums ir bijusi sirdslēkme vai Jums ir diagnosticēts stāvoklis, kas palielina sirdslēkmes risku.
- ja Jums tiek veikta plānota operācija. Palielināta asiņošanas riska dēļ operācijas laikā un neilgi pēc tās Pradaxa lietošana var būt jāpārtrauc. Ja iespējams, Pradaxa lietošana jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms operācijas. Pacienti ar augstāku asiņošanas risku ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu agrāk.
- ja Jums jāveic neplānota operācija. Ja iespējams, operācija jāatliek vismaz līdz brīdim, kad kopš pēdējās devas lietošanas pagājušas 12 stundas. Ja operācijas atlikšana nav iespējama, var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts izvērtēs šo risku un operācijas steidzamību.
- ja Jums ir caurulīte (katetrs), kas ievietota mugurā: Mugurā var būt ievietota caurulīte, piemēram, anestēzijai vai sāpju mazināšanai pēc operācijas. Ja Pradaxa Jums tiek lietota pēc katetra izņemšanas, Jūsu ārsts Jūs regulāri izmeklēs.
- ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasiņat galvu, lūdzu, nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.

## **Bērniem un pusaudži**

Pradaxa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Pradaxa**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Piemēram:

- zāles, kas mazina asinsreci (piemēram, varfarīns, fenprokoumons, heparīns, klopidogrels, prazugrels, tikagrelors, rivaroksabāns)
- pretiekaisuma un pret sāpju līdzekļus (piemēram, aspirīns)
- asinszāles preparātus - augu valsts zāles pret depresiju

- zāles depresijas ārstēšanai- selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus
- rifamicīnu vai klaritromicīnu –antibiotiskus līdzekļus
- zāles sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai (piemēram, amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, verapamilu)

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks. Pradaxa un verapamilu saturošas zāles jālieto vienā laikā.

- zāles pret sēnīšinfekcijām (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu), izņemot gadījumus, kad tās tiek lietotas tikai uz ādas
- zāles, kas novērš orgānu atgrūšanu pēc transplantācijas (piemēram, ciklosporīnu vai takrolīmu)
- pretvīrusu zāles pret AIDS (piemēram, ritonavīru)
- zāles epilepsijas ārstēšanai (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu)

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pradaxa ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma. Jūs nedrīkstat lietot Pradaxa, ja Jums iestājusies grūtniecība, ja vien ārsts neieteic, ka tas ir droši. Ja esat sieviete auglīgā vecumā, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Pradaxa lietošanas laikā.

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Pradaxa lietošanas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pradaxa ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav konstatēta.

### **Pradaxa satur saulrieta dzeltenu (E110)**

Šīs zāles satur krāsvielu, ko sauc par saulrieta dzeltenu (E110), kura var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Pradaxa**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir 300 mg, lietojot pa vienai 150 mg kapsulai divas reizes dienā.

Ja esat 80 gadus vecs vai vecāks, Pradaxa ieteicamā deva ir 220 mg, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Ja lietojat verapamilu saturošas zāles, Jums nepieciešama samazināta Pradaxa deva 220 mg, lietojot vienu 110 mg kapsulu divas reizes dienā, jo var būt paaugstināts asiņošanas risks.

Ja Jums varētu būt paaugstināts asiņošanas risks, Jūsu ārsts var izlemt parakstīt Jums Pradaxa 220 mg devā, lietojot pa vienai 110 mg kapsulai divas reizes dienā.

Pradaxa var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot nelielu daudz ūdeni. Nedrīkst kapsulu pārlauzt, kožlāt un izņemt kapsulas saturu, jo tas var paaugstināt asiņošanas risku.

### **Izņemot Pradaxa kapsulas no blisteriepakoējuma, ievērojiet šādus norādījumus**

- Izņemiet kapsulas, atplēšot blistera plāksnītes aizmugurē esošo foliju.
- Nespiediet kapsulas cauri blistera folijai.
- Neatplēsiet blistera foliju, pirms kapsula nepieciešama.

## **Izņemot Pradaxa kapsulas no pudeles, ievērojiet šādus norādījumus**

- Lai atvērtu, piespiediet un pagrieziet.

### **Antikoagulanta terapijas maiņa**

- *Pradaxa terapijas nomaiņa pret terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem*  
Nesāciet terapiju ar injicējamiem antikoagulantiem (piemēram, heparīnu) 12 stundu laikā pēc pēdējās Pradaxa devas.
- *Injicējamu antikoagulantu terapijas nomaiņa pret terapiju ar Pradaxa*  
Sāciet Pradaxa lietošanu 0–2 stundas pirms laika, kad Jums vajadzētu ievadīt nākamo injekciju.
- *Pāreja no Pradaxa uz asinis sašķidrinošo līdzekļu terapiju, kuru sastāvā ir K vitamīna antagonisti (piemēram, fenprokoumons)*  
Jūsu ārstam jāveic asinsanalīzes un jāinformē Jūs, kad sākt lietot K vitamīna antagonistu terapiju.
- *Pāreja no asinis sašķidrinošo līdzekļu, kuru sastāvā ir K vitamīna antagonisti (piemēram, fenprokoumons), terapijas uz Pradaxa*  
Pārtrauciet lietot zāles, kas satur K vitamīna antagonistu. Jūsu ārstam jāveic asinsanalīzes un jāinformē Jūs, kad sākt lietot Pradaxa.

### **Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Pradaxa vairāk nekā noteikts, Jums var būt palielināts asiņošanas risks. Jūsu ārsts var veikt Jums asins analīzes, lai izvērtētu asiņošanas risku.

Ja esat lietojis par ieteikto lielāku Pradaxa devu, nekavējoties informējiet savu ārstu. Ja rodas asiņošana, var būt nepieciešama ķirurģiska operācija vai ārstēšana ar asins pārliešanu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Pradaxa**

Aizmirsto devu var lietot līdz brīdim, kad līdz nākamās devas lietošanas laikam atlikušas 6 stundas. Ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaistās devas.

### **Ja pārtraucat lietot Pradaxa**

Lietojiet Pradaxa tieši kā, kā ārsts parakstījis. Nepārtrauciet Pradaxa lietošanu, to nepārrunājot ar savu ārstu. Pradaxa lietošanas pārtraukšana var palielināt asins recekļa veidošanās smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās risku pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pradaxa ietekmē asinsreci, tāpēc vairums blakusparādību ir saistītas ar tādiem simptomiem, kā zilumu veidošanās vai asiņošana. Var rasties nozīmīga vai smaga asiņošana – tā ir smagākā blakusparādība – un, neatkarīgi no lokalizācijas, novest pie darba nespējas, dzīvībai bīstama vai pat fatāla iznākuma. Dažos gadījumos asiņošana var nebūt redzama.

Ja Jums sākas asiņošana, kas pati neapstājas, vai ir stipras asiņošanas pazīmes (neparasts vājums, nogurums, bālums, reibonis, galvassāpes vai neizkaidrojama tūska), nekavējoties informējiet ārstu. Jūsu ārsts var izlemt rūpīgāk novērot Jūs vai mainīt Jūsu zāles.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni.

Zemāk norādītās blakusparādības sagrupētas to rašanās biežuma secībā.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Iespējama deguna asiņošana, asiņošana kuņģī vai zarnās, asiņošana no dzimumlocekļa/maksts vai no urīnceļiem (ieskaitot asinis urīnā, kas iekrāso urīnu sārtā vai sarkanā krāsā), vai zemādā
- Eritrocītu (sarkano asins šūnu) samazināšanās asinīs
- Vēdera sāpes vai kuņģa sāpes
- Gremošanas traucējumi
- Bieža vai šķidra vēdera izeja
- Nelabums

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- Asiņošana
- Iespējama asiņošana no hemoroīdiem, taisnajā zarnā vai galvas smadzenēs
- Hematomas veidošanās
- Atklepošana ar asinīm vai krēpas ar asins piejaukumu
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Hemoglobīna līmeņa samazināšanās (eritrocītos esoša viela)
- Alerģiska reakcija
- Pēkšņas pārmaiņas ādā, kuras ietekmē tās krāsu un izskatu
- Nieze
- Kuņģa vai zarnu čūla
- Iekaisums barības vadā un kuņģī
- Kuņģa sulas atvilkis barības vadā
- Vemšana
- Apgrūtināta rīšana
- Neparasti rezultāti aknu funkcionālajos testos

Reti (var skart ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem):

- Iespējama asiņošana locītavās, ķirurģiska griezumuma vietā, no ievainojuma, injekcijas veikšanas vietā vai no vietas, kur vēnā ievietots katetrs
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada elpošanas grūtības vai reiboni
- Bīstama alerģiska reakcija, kas rada sejas vai kakla pietūkumu
- Ādas izsitumi raksturīgā tumši sarkanā krāsā, piepacelti, niezošī, kuri rodas alerģiskas reakcijas rezultātā
- Samazināta eritrocītu proporcija asinīs
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
- Ādas vai acu baltumu dzelte, kuras cēlonis ir ar aknām vai asinīm saistīti traucējumi

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Apgrūtināta elpošana vai sēkšana

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Klīniskajos pētījumos sirds lēkmes skaitliski biežāk novēroja Pradaxa lietotājiem, salīdzinot ar varfarīnu. Kopējais gadījumu skaits bija zems.

## **5. Kā uzglabāt Pradaxa**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Pradaxa pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles pēc "Derīgs līdz/EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Blisters: Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Pudele: Pēc atvēršanas zāles jāizlieto 4 mēnešu laikā. Uzglabājiet pudeli cieši noslēgtu. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Pradaxa satur**

- Aktīvā viela ir: dabigatrāns, kas tiek lietots 150 mg dabigatrāna eteksilāta mesilāta veidā.
- Citas sastāvdaļas ir vīnskābe, akācija, hipromeloze, dimetikons 350, talks un hidroksipropilceluloze.
- Kapsulas apvalks satur karaginānu, kālija hlorīdu, titāna dioksīdu, indigokarmīnu, saulrieta dzeltenu (E110), hipromelozi un attīrītu ūdeni.
- Melnā apdrukas tinte satur šellaku, N-butilspirtu, izopropilspirtu, rūpniecisko metilēto etilspirtu, melno dzelzs oksīdu, attīrītu ūdeni un propilēnglikolu.

### **Pradaxa ārējais izskats un iepakojums**

Pradaxa ir cietā kapsula.

Pradaxa 150 mg cietajām kapsulām ir necaurspīdīgs gaiši zils vāciņš un necaurspīdīgs krēmkrāsas korpuss. Uz kapsulas vāciņa uzdrukāts Boehringer Ingelheim logo, bet korpusa – "R150".

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumā pa 10 x 1, 30 x 1 vai 60 x 1, multiiekpojūmā, kurā ir 3 iepakojumi pa 60 x 1 cietajai kapsulai (180 cietās kapsulas) vai 2 iepakojumi pa 50 x 1 cietajai kapsulai (100 cietās kapsulas) alumīnija, perforētos vienas devas blisteros. Turklāt, Pradaxa 150 mg ir pieejama kastītē pa 60 x 1 kapsulai perforētā alumīnija baltā blisteriekpojūmā ar vienu devu kontūrligzdā.

Pradaxa 150 mg cietās kapsulas pieejamas arī polipropilēna (plastmasas) pudelēs pa 60 cietajām kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

un

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Birkendorfer Strasse 65  
D-88397 Biberach an der Riss  
Vācija



Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Česká republika**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

Boehringer Ingelheim España S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 28-00

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu/>

## PRADAXA® PACIENTA BRĪDINĀJUMA KARTĪTE

Saturs

Pradaxa® pacienta brīdinājuma kartīte.....  
Lietošanas instrukcija: informācija pacientam.....

Aiz perforācijas vietas atrodas Pradaxa® pacienta brīdinājuma kartīte

Vienmēr pārliecinieties, ka lietojat jaunāko Pradaxa® pacienta brīdinājuma kartītes versiju, jo tā satur Jums un veselības aprūpes speciālistiem paredzētu informāciju par Pradaxa®.

Ja Jums jau ir Pradaxa® pacienta brīdinājuma kartīte, pārliecinieties, ka tā neatšķiras no šajā pielikumā esošās. Ja tā noticis, lūdzu izmetiet veco versiju un lietojiet jauno.

### **Cienījamais pacient,**

Jūsu ārsts ir sācis ārstēt Jūs ar Pradaxa® (dabigatrāna eteksilātu). Lai Pradaxa® lietošana noritētu droši, lūdzam ņemt vērā šeit sniegto svarīgo informāciju.

Tā kā šī pacienta brīdinājuma kartīte satur svarīgu informāciju par Jūsu ārstēšanu, lūdzu glabājat kartīti vienmēr pie sevis, lai vajadzības gadījumā informētu veselības aprūpes speciālistus par Pradaxa® lietošanu.

### **Papildus atrodamā informācija:**

- BI trauksmes tālruņa Nr.
- Internets:

RAUGIETIES, LAI JŪSU ĀRSTS AIZPILDĪTU ŠĪS KARTES OTRU PUSI.

### **Informācija pacientiem par Pradaxa®**

- Lietojot Pradaxa®, ievērojiet Jūsu ārsta norādījumus.
- Pradaxa® novērš trombus, padarot asinis mazāk “lipīgas”. Tomēr tādējādi var palielināties asiņošanas risks.
- Ja rodas asiņošana, kas pati no sevis nebeidzas, nekavējoties informējiet savu ārstu.
- Ja Jūs nokrītat vai gūstat traumu terapijas laikā, it īpaši, ja sasitat galvu, lūdzu nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību. Jums būtu jākonsultējas ar ārstu, jo Jums var būt paaugstināts asiņošanas risks.
- Tā kā Pradaxa® ietekmē asinsreces sistēmu, lielākā daļa blakusparādību ir saistītas ar asinsizplūdumu vai asiņošanas pazīmēm. Asiņošanas pazīmes un simptomi var būt asinsizplūdums ādā, darvas krāsas izkārnījumi, asinis urīnā, asiņošana no deguna u.c.
- Ja nepieciešams veikt ķirurģiskas vai invazīvas procedūras, informējiet ārstējošo ārstu par to, ka lietojat Pradaxa®.
- Nepārtrauciet lietot Pradaxa® bez konsultēšanās ar savu ārstu, jo Jūs esat pakļauts insulta vai citu komplikāciju riskam tromba veidošanās dēļ.
- Asiņošanas gadījumā, pirms pārtraukt lietot Pradaxa®, nekavējoties informējiet ārstu.
- Lietojiet Pradaxa® regulāri saskaņā ar norādījumiem un neizlaidiet devas.
- Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras šobrīd lietojat.
- Pradaxa var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no tām. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot nedaudz ūdens. Kapsulu nedrīkst pārplēst, košļāt vai atvērt tās saturu, jo tas var paaugstināt asiņošanas risku.

## Informācija veselības aprūpes speciālistiem par Pradaxa®

- Pradaxa® ir perorāli lietojams antikoagulants, kas darbojas, nepastarpināti inhibējot trombīnu, un no organisma tas tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm.
- Ķirurģiskas vai citas invazīvas procedūras gadījumā Pradaxa® lietošanu iepriekš jāpārtrauc (sīkāku informāciju skatīt zāļu aprakstā).
- Ja rodas smaga asiņošana, Pradaxa® lietošana nekavējoties jāpārtrauc.
- Tā kā Pradaxa® no organisma izvadās galvenokārt caur nierēm, jāsauglabā atbilstoša diurēze. Pradaxa® var izvadīt dialīzes ceļā, taču klīniskā pieredze ir ierobežota (sīkāku informāciju un vairāk ieteikumu par Pradaxa® piemītošā antikoagulanta efekta antagonizēšanu skatīt zāļu aprakstā).

## Informācija par pacientu

---

*(Pacienta vārds)*

---

*(Dzimšanas datums)*

---

*(Indikācija antikoagulācijai)*

---

*(Pradaxa® deva)*

[Boehringer Ingelheim logo]

[xxxx 201x]

[Pradaxa logo]

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKI SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS PAR ZĀĻU APLIECĪBAS REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Pradaxa Periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma (PADZ) *PRAC* izvērtējuma ziņojumu, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Esošā Pradaxa kontrindikācija par organiskiem bojājumiem vai stāvokļiem, kuri var tikt uzskatīti par nozīmīgas asiņošanas riska faktoriem, nepieļauj medicīnisku vērtējumu, īpaši ķirurģiskas indikācijas Venozās trombembolijas (*VTE*) profilakse gadījumos, kad, piemēram, AV malformācija vai aneirisma ne vienmēr izslēdz pacientam iespēju lietot kādu no jaunajiem antikoagulantiem. Šis jautājums (nozīmīgu asiņošanu kumulatīvo ziņojumu pieaugoša tendence) tika izskatīts Pradaxa PADZ drošības profila aspektā un atzīts *PRAC*. Tādēļ kontrindikācija par organiskiem bojājumiem un stāvokļiem ir nedaudz izmainīta, dodot ārstam klīniskās izvērtēšanas iespēju, lai lemtu kādos gadījumos uzskaitītie organiskie bojājumi un stāvokļi ir absolūta kontrindikācija.

*CHMP* piekrīt zinātniskajiem secinājumiem, kurus izteikusi *PRAC*.

Izskatot Pradaxa zinātniskos atzinumus, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība dabigatrāna eteksilāta saturošām zālēm un to iesniegtām izmaiņām produkta informācijā ir labvēlīga.

*CHMP* atzīmē, ka Reģistrācijas apliecības nosacījumiem jābūt maināmiem.