

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Eccipienti: Ogni capsula rigida contiene 2 mg di giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule con testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco di misura 2 riempita con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R75".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione di episodi di Tromboembolismo Venoso (TEV)

Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio

La dose raccomandata di Pradaxa è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 10 giorni.

Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca

La dose raccomandata di Pradaxa è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 28–35 giorni.

Per entrambi gli interventi, se l'emostasi non fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 capsule una volta al giorno.

Insufficienza renale

Il trattamento con Pradaxa in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina (CLCr) < 30 ml/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'esperienza clinica in pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min) è limitata. Questi pazienti devono essere trattati con cautela. La dose raccomandata è 150 mg assunta 1 volta al giorno come 2 capsule da 75 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Uso concomitante di Pradaxa con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp), come amiodarone, chinidina o verapamil

La dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg, assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg, in pazienti che ricevano contemporaneamente dabigatran etexilato e amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e questi medicinali devono essere assunti insieme.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, che siano contemporaneamente trattati con dabigatran etexilato e con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di Pradaxa a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani (> 75 anni) l'esperienza clinica è limitata. Questi pazienti devono essere trattati con cautela. La dose raccomandata è 150 mg assunta 1 volta al giorno come 2 capsule da 75 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici in cui si valutava la prevenzione di TEV a seguito di interventi di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti, e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Peso

L'esperienza clinica relativa alla dose raccomandata, in pazienti con peso corporeo < 50 kg o > 110 kg è assai limitata. Sulla base dei dati clinici e di cinetica non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Switching

Dal trattamento con Pradaxa ad un anticoagulante parenterale

Si raccomanda di attendere 24 ore dall'ultima dose prima di passare da Pradaxa ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a Pradaxa

Dabigatran etexilato deve essere somministrato 0–2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Pradaxa nella popolazione pediatrica nell'indicazione: prevenzione primaria di episodi di tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o a chirurgia sostitutiva elettiva totale del ginocchio.

L'uso di Pradaxa non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia in questa sottopopolazione.

Mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Modo di somministrazione

Pradaxa deve essere inghiottito intero con acqua, con o senza cibo.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti con grave insufficienza renale (CLCr < 30 ml/min)
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione organica a rischio di sanguinamento
- Alterazione spontanea o farmacologica dell'emostasi
- Insufficienza epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza.
- Trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi dagli studi clinici controllati in cui si valutava la prevenzione di TEV a seguito di interventi di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione.

Rischio emorragico

Come tutti gli anticoagulanti, dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia con dabigatran. Un'immotivata caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

Fattori quali una ridotta funzionalità renale (30–50 ml/min CLCr), età \geq 75 anni, basso peso corporeo < 50 kg, co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

L'uso di acido acetilsalicilico (ASA), clopidogrel o antinfiammatori non steroidei (FANS), come anche la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo, che richiedano il trattamento con inibitori della pompa protonica (IPP) o antagonisti dei recettori istaminici 2 (H₂), aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale. La somministrazione di un IPP può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale.

Un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) è raccomandata durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere paragrafo 5.1).

La tabella 1 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Fattori farmacodinamici e cinetici	Età ≥ 75 anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	Maggiori: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min) • Assunzione concomitante di inibitori della P-gp Minori: <ul style="list-style-type: none"> • Basso peso corporeo (< 50 kg)
Interazioni farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • FANS • Clopidogrel
Patologie / procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine • Malattia GI ulcerativa attiva • Recente sanguinamento GI • Biopsia o trauma maggiore recente • ICH (emorragia intracranica) recente • Intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale o oftalmico • endocardite batterica

Può essere utile la valutazione dell'anticoagulazione correlata a dabigatran per evitare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il test per la valutazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'anticoagulazione raggiunta con dabigatran. Nei pazienti con sanguinamento in atto o a rischio di sanguinamento, il test aPTT può essere un valido aiuto nella determinazione di un eccesso dell'attività anticoagulante. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una precisa quantificazione dell'effetto anticoagulante, specialmente in caso di elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Valori elevati di aPTT devono essere interpretati con cautela.

Se necessario, devono essere eseguiti test quantitativi maggiormente sensibili come il Tempo di Trombina (dT_T), saggio calibrato per dabigatran su plasma diluito (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di Pradaxa (vedere paragrafo 4.3).

I dati in pazienti di peso < 50 kg sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso e l'origine del sanguinamento indagata (vedere paragrafo 4.9).

Agenti che possono accrescere il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza o devono essere somministrati con cautela con Pradaxa (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp (quali rifampicina, –Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea del trattamento.

Quando il trattamento viene temporaneamente sospeso a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere maggior tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere valutato prima di ogni procedura. In tali casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se la emostasi sia ancora compromessa.

Fase pre-operatoria

La tabella 2 riassume le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche.

Funzionalità renale (CLCr in ml/min)	Emivita stimata (ore)	Sospensione di dabigatran prima della chirurgia elettiva	
		Elevato rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50 < 80	~ 15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥ 30 < 50	~ 18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (> 48 ore)

Se è richiesto un intervento urgente, dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Anestesia spinale/anestesia epidurale/iniezione lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di iniezione traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Pazienti in fase post-operatoria con un aumentato rischio di sanguinamento

I pazienti ad elevato rischio di sanguinamento o i pazienti a rischio di sovraesposizione, in particolare i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento può riprendere dopo che sia stata raggiunta una emostasi normale.

Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseco di eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

Chirurgia per frattura dell'anca

Non sono disponibili dati sull'uso di Pradaxa in pazienti sottoposti a intervento per frattura dell'anca. Pertanto il trattamento non è raccomandato.

Coloranti

Pradaxa capsule rigide contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

I seguenti trattamenti non sono stati studiati e possono incrementare il rischio di sanguinamento quando utilizzati in concomitanza a Pradaxa: ENF, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina, fondaparinux, desirudina, agenti trombolitici, antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, destrano, sulfpirazone, rivaroxaban e antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Clopidogrel: in uno studio di fase I in volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30–40 % (vedere paragrafo 4.4).

ASA: l'effetto della somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e ASA sul rischio di sanguinamento è stato studiato in pazienti con fibrillazione atriale in uno studio di fase II nel quale era applicata una co-somministrazione randomizzata di ASA. Sulla base di un'analisi di regressione logistica, la co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12 % al 18 % e 24 % con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

FANS: i FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione nel periodo perioperatorio hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando associati a dabigatran etexilato. L'uso cronico di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50 % sia con dabigatran che con warfarin. Pertanto, a causa del rischio di emorragia, soprattutto con FANS con

emivita di eliminazione > 12 ore, si raccomanda la stretta osservazione di segni di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

EBPM: l'uso concomitante di EBPM quali enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Interazioni del trasportatore:

Inibitori della P-gp

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con forti inibitori della P-gp (quali amiodarone, verapamil, chinidina, ketoconazolo e claritromicina) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. Un test di coagulazione aiuta ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un'aumentata esposizione a dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Il ketoconazolo somministrato per via sistemica, la ciclosporina, l'itraconazolo e il tacrolimus sono controindicati (vedere paragrafo 4.3). Gli altri inibitori potenti della P-gp (ad. es amiodarone, chinidina o verapamil) devono essere utilizzati con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ketoconazolo: Il ketoconazolo dopo una dose singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} di dabigatran rispettivamente del 138 % e del 135 %, e rispettivamente del 153 % e del 149 %, dopo dosi multiple di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno. Il tempo al picco, l'emivita terminale e il tempo medio di permanenza non sono stati alterati dal ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante con ketoconazolo sistemico è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Amiodarone: Quando Pradaxa è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L' AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa il 60 % e il 50 % rispettivamente. Il meccanismo dell'interazione non è stato completamente chiarito. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione con il farmaco può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva di anca o ginocchio, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg se siano trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e amiodarone (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a amiodarone, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Chinidina: La chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L'AUC_{τ,ss} e la C_{max,ss} di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media del 53 % e del 56 %, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva di anca o ginocchio, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg se siano trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e con chinidina (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a chinidina, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Verapamil: Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C_{max} e l'AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 180 % e dell'AUC di circa il 150 %). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C_{max} di circa il 90 % e dell'AUC di circa il 70 %) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa il 60 % e aumento dell'AUC di circa il 50 %).

Pertanto, è richiesto un attento controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è co-somministrato con verapamil. Nei pazienti con funzionalità renale normale dopo l'intervento chirurgico di sostituzione di anca o ginocchio, trattati con dabigatran etexilato e verapamil contemporaneamente, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti come 2 capsule da 75 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale moderata, trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e verapamil, deve essere valutata una riduzione della dose di Pradaxa a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a verapamil, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 10 % e aumento dell'AUC di circa il 20 %). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore (vedere paragrafo 4.4).

Claritromicina: Quando la claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell'AUC di circa il 19 % e della C_{max} di circa il 15 % senza alcuna conseguenza sulla sicurezza clinica. Tuttavia, nei pazienti in trattamento con dabigatran, non può essere esclusa un'interazione clinicamente significativa quando associato a claritromicina. Pertanto, deve essere effettuato un attento controllo quando dabigatran etexilato è associato alla claritromicina e particolarmente in caso di sanguinamento, soprattutto in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

I seguenti potenti inibitori della P-gp non sono stati studiati clinicamente, ma sulla base dei dati in vitro è atteso un effetto simile a quello del ketoconazolo: Itraconazolo, tacrolimus e ciclosporina, che sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili né dati clinici né dati in vitro per posaconazolo, il cui uso in associazione a Pradaxa non è raccomandato. Riguardo alla co-somministrazione di Pradaxa e dronedarone sono disponibili dati clinici insufficienti e la loro associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di un induttore della P-gp (quale rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) può ridurre le concentrazioni di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Rifampicina: La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5 % e del 67 %. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.

Altre sostanze che influiscono sulla P-gp

Gli inibitori della proteasi quali ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati non sono raccomandati per il trattamento concomitante con Pradaxa.

Substrato della P-gp

Digossina: In uno studio condotto su 24 pazienti sani, quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate né modifiche sulla digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

pH gastrico

Pantoprazolo: Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30 % dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica – tempo di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha manifestato di ridurre l'efficacia di Pradaxa.

Ranitidina: La somministrazione di ranitidina con Pradaxa non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Pradaxa in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato. Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile in forma di diminuzione degli impianti e aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità embriofetale con aumento delle modificazioni fetali. Negli studi pre e post-natali è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi che erano tossiche per le madri (una dose corrispondente ad un'esposizione plasmatica 4 volte superiore rispetto a quella dei pazienti).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Un totale di 10.084 pazienti sono stati trattati in 4 studi di prevenzione di TEV attivamente controllati con almeno un dosaggio del medicinale in studio. Di questi pazienti 5.419 sono stati trattati con 150 o 220 mg di Pradaxa al giorno, mentre 389 hanno ricevuto dosi inferiori a 150 mg al giorno e 1.168 dosi superiori a 220 mg al giorno.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono i sanguinamenti che si sono verificati in un totale di circa il 14 % dei pazienti; la frequenza di sanguinamenti maggiori (inclusi i sanguinamenti della ferita) è inferiore al 2 %.

Sebbene sia avvenuto raramente negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Reazioni avverse

La tabella 3 mostra le reazioni avverse ordinate per SOC e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\geq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

SOC / Termini preferiti	Dabigatran etexilato 150 mg	Dabigatran etexilato 220 mg
Numero di pazienti trattati	2.737	2.682
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	Comune	Comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune
Calo dell'emoglobina	Comune	Comune
Calo dell'ematocrito	Non comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		
Ipersensibilità al medicinale	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune
Rash cutaneo	Non comune	Non comune
Orticaria	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non nota
Patologie del sistema nervoso		
Emorragia intracranica	Non comune	Non comune
Patologie vascolari		
Ematoma	Non comune	Non comune
Emorragia	Non comune	Non comune
Emorragie dalle ferite	Non comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		

SOC / Termini preferiti	Dabigatran etexilato 150 mg	Dabigatran etexilato 220 mg
Epistassi	Comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Emorragia rettale	Non comune	Non comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune
Dolore addominale	Comune	Comune
Diarrea	Comune	Comune
Dispepsia	Comune	Comune
Nausea	Comune	Comune
Ulcera gastrointestinale	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune
Disfagia	Non comune	Non comune
Patologie epatobiliari		
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	Non comune
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Non comune	Non comune
Iperbilirubinemia	Non comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Emorragia cutanea	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Emartrosi	Non comune	Non comune
Patologie renali e urinarie		
Ematuria	Non comune	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Emorragia al sito di iniezione	Raro	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro	Raro
Sanguinamento	Non comune	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		
Emorragia al sito di incisione	Raro	Raro
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune
Ematoma post-procedurale	Non comune	Non comune
Emorragia post-procedurale	Non comune	Non comune
Anemia post-operatoria	Non comune	Non comune
Suppurazione post-procedurale	Non comune	Non comune
Secrezione dalle ferite	Non comune	Non comune
Procedure mediche e chirurgiche		
Drenaggio della ferita	Non comune	Non comune
Drenaggio post-procedurale	Raro	Raro

Sanguinamento

La tabella 4 riporta il numero (%) di pazienti in cui si sono verificati eventi di sanguinamento durante il periodo di trattamento di prevenzione di TEV nei due studi clinici principali, in accordo alla dose.

	Dabigatran etexilato 150 mg N (%)	Dabigatran etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Trattati	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sanguinamento Maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Le definizioni di eventi maggiori di sanguinamento negli studi RE–NOVATE e RE–MODEL erano le seguenti:

- sanguinamento fatale
- sanguinamento clinicamente manifesto ed associato ad un calo di emoglobina ≥ 20 g/l (corrispondente a 1,24 mmoli/l) entrambi in eccesso rispetto a quanto atteso
- sanguinamento clinicamente manifesto in eccesso rispetto a quanto atteso e che ha richiesto una trasfusione ≥ 2 unità di eritrociti o di sangue intero in eccesso rispetto a quanto atteso
- sanguinamento sintomatico retroperitoneale, intracranico, intraoculare o intraspinale
- sanguinamento che abbia richiesto la sospensione del trattamento
- sanguinamento che abbia richiesto un nuovo intervento.

È stato richiesto un test oggettivo per un sanguinamento retroperitoneale (scansione agli ultrasuoni o Tomografia Computerizzata (TC)) e per un sanguinamento intraspinale (TC o Risonanza Magnetica per Immagini).

4.9 Sovradosaggio

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente ad un aumentato rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui sia state intraprese altre misure ad es. la dialisi.

L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con Pradaxa. Non esiste un antidoto specifico per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. Poiché dabigatran è escreto soprattutto per via renale, deve essere mantenuta un'adeguata diuresi. Deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Studi effettuati sugli animali *in-vivo* e *ex-vivo* hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosi.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante, sulla base dei dati degli studi di fase II.

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, era di 70,8 ng/ml, con un intervallo pari a 35,2–162 ng/ml (25°–75° percentile).

La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di somministrazione (cioè 24 ore dopo una dose di dabigatran da 220 mg), era mediamente di 22,0 ng/ml, con un intervallo pari a 13,0–35,7 ng/ml (25°–75° percentile) (vedere paragrafo 4.4).

Se si utilizza il test del tempo di trombina per dabigatran, concentrazioni di dabigatran superiori a 200 ng/ml, misurate al tempo di valle dopo la somministrazione di 150 mg due volte in un giorno (10–16 ore dopo la dose precedente), sono associate ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Origini etniche

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americi, ispanici, giapponesi o cinesi.

Studi clinici nella profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione

In 2 ampi studi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, di conferma della dose, i pazienti destinati a chirurgia ortopedica maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio ed uno per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con Pradaxa 75 mg o 110 mg entro 1–4 ore dall'intervento e quindi con 150 o 220 mg al giorno, essendo stata valutata normale l'emostasi o con 40 mg di enoxaparina il giorno prima dell'intervento e quindi giornalmente.

Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6 – 10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) di 28 –35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2076 (sostituzione del ginocchio) e 3494 (sostituzione dell'anca) pazienti.

L'insieme di tutti gli episodi di TEV (che comprendeva EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'endpoint primario di entrambi gli studi.

L'insieme di tutti gli episodi maggiori di TEV (che comprendeva EP, TVP prossimale sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità correlata a TEV costituivano un endpoint secondario considerato di maggior rilevanza clinica.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di Pradaxa 220 mg e 150 mg era statisticamente non inferiore a quello di enoxaparina sui TEV totali e sulla mortalità per tutte le cause. La stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e di mortalità correlata a TEV per le dose da 150 mg era lievemente peggiore che per l'enoxaparina (tabella 5). Risultati migliori sono stati osservati con la dose da 220 mg dove la stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV era lievemente migliore che con l'enoxaparina (tabella 5).

Gli studi clinici sono stati condotti in una popolazione di pazienti con età media > 65 anni.

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza fra uomini e donne.

Della popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5539 pazienti trattati), il 51 % soffriva di ipertensione concomitante, il 9 % di diabete concomitante, il 9 % di coronaropatia e il 20 % aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato di interferire sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione di TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

Dati relativi all'endpoint TEV maggiore e mortalità correlata a TEV erano omogenei rispetto all'endpoint primario di efficacia e sono indicati nella tabella 5.

I dati dell'endpoint per il TEV totale e la mortalità per tutte le cause sono riportati nella tabella 6.

I dati degli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono elencati nella tabella 7 sotto riportata.

Tabella 5: Analisi di TEV maggiore e mortalità correlata a TEV durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-MODEL e RE-NOVATE

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidenza (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,78	1,09	
95 % IC	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	506	527	511
Incidenza (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,73	1,08	
95 % IC	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabella 6: Analisi di TEV totale e mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento degli studi di chirurgia ortopedica RE–NOVATE e RE–MODEL

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidenza (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,9	1,28	
95 % IC	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	503	526	512
Incidenza (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,97	1,07	
95 % IC	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabella 7: Episodi di sanguinamento maggiore (ESM) a seguito del trattamento nei singoli studi RE-MODEL e RE-NOVATE

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg	Dabigatran etexilato 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1146	1163	1154
Numero di ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Pradaxa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di episodi tromboembolici nella indicazione autorizzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è pari a circa il 6,5 %. Dopo somministrazione orale di Pradaxa a volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con C_{max} raggiunta in 0,5 – 2,0 ore dopo l’assunzione.

Assorbimento

Uno studio che valutava l’assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l’intervento, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, dimostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo senza elevati picchi di concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 6 ore dopo la somministrazione in un periodo post-operatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi intestinale ed effetti chirurgici, indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato si manifesta solitamente solo il giorno

dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido con concentrazioni plasmatiche al picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

Quando i pellet sono assunti privi della capsula di (idrossipropilmetilcellulosa) HPMC, la biodisponibilità orale può aumentare del 75 % rispetto alla formulazione di riferimento con la capsula. Quindi l'integrità delle capsule di HPMC deve sempre essere preservata durante l'uso clinico per evitare un aumento non intenzionale della biodisponibilità di dabigatran etexilato. Perciò i pazienti devono essere avvisati di non aprire le capsule e di non assumerne il solo contenuto (per es. sparso sul cibo o versato in una bevanda) (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34–35 %), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60–70 l supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

La C_{max} e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo erano proporzionali alla dose. Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo bi-esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12 – 14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 8.

Metabolismo ed eliminazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radioattivo per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85 %). L'escrezione fecale era stimata essere il 6 % della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94 % della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione.

Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10 % del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 ml/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è approssimativamente 2,7 volte maggiore nei volontari con insufficienza renale moderata (CLCr compresa tra 30 e 50 ml/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari con grave insufficienza renale (CLCr 10 - 30 ml/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran era approssimativamente 6 volte maggiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabella 8: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [ml/min]	gMedia (gCV %; intervallo) emivita [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)

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60 % dell'AUC e di più del 25 % della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE-LY con una concentrazione al tempo di valle superiore di circa il 31 % nei soggetti di età ≥ 75 anni e con una concentrazione al tempo di valle inferiore di circa il 22 % nei soggetti di età < 65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra i 65 e i 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20 % nei pazienti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8 %) aveva peso corporeo ≥ 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati disponibili in pazienti di peso ≤ 50 kg sono limitati.

Genere

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV era circa dal 40 % al 50 % superiore nelle pazienti di sesso femminile e non è raccomandato un aggiustamento posologico.

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardo alla farmacocinetica e alla farmacodinamica di dabigatran.

Interazioni farmacocinetiche

Il pro-farmaco dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp, ma non dabigatran. Per questo motivo sono state studiate le terapie concomitanti con inibitori del trasportatore P-gp (amiodarone, verapamil, claritromicina, chinidina e ketoconazolo) e con induttori (rifampicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gli studi di interazione in vitro non hanno mostrato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato dagli studi in vivo effettuati su volontari sani, in cui non è stata evidenziata alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati degli studi non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

- Acido tartarico
- Gomma arabica
- Ipromellosa
- Dimeticone 350
- Talco
- Idrossipropilcellulosa

Capsula

- Carragenina
- Potassio Cloruro
- Titanio Diossido
- Indigo Carminio (E132)
- Giallo tramonto (E110)
- Ipromellosa
- Acqua depurata

Inchiostro nero per stampa

- Gommalacca
- Alcool N-butilico
- Alcool isopropilico
- Etanolo denaturato industriale
- Ferro ossido nero (E172)
- Acqua depurata
- Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone: 2 anni

Una volta aperto il flacone, il prodotto medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 1, 3 o 6 blister strip di alluminio, divisibili per dose singola (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1). Il blister consiste in uno strato superiore di alluminio rivestito da copolimeri acrilati di polivinilcloruro-polivinilacetato (PVCAC acrilati) a contatto con il prodotto e in uno strato inferiore di alluminio rivestito da polivinilcloruro (PVC) a contatto con il prodotto.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizza Pradaxa confezionato in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- La capsula rigida deve essere estratta dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

Eccipienti: Ogni capsula rigida contiene 3 mg di giallo tramonto (E110)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule con testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco di misura 1 riempita con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R110".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES)
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %
- Insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA)
- Età \geq 75 anni
- Età \geq 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prevenzione di episodi di Tromboembolismo Venoso (TEV)

Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio

La dose raccomandata di Pradaxa è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 10 giorni.

Pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca

La dose raccomandata di Pradaxa è di 220 mg una volta al giorno, assunta sotto forma di 2 capsule da 110 mg. Il trattamento deve iniziare per via orale entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento con

una capsula e continuare dal giorno successivo con 2 capsule una volta al giorno per un totale di 28–35 giorni.

Per entrambi gli interventi, se l'emostasi non fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 capsule una volta al giorno.

Insufficienza renale

Il trattamento con Pradaxa in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina (CLCr) < 30 ml/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'esperienza clinica in pazienti con Insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min) è limitata. Questi pazienti devono essere trattati con cautela. La dose raccomandata è 150 mg assunta 1 volta al giorno come 2 capsule da 75 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Uso concomitante di Pradaxa con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp), come amiodarone, chinidina o verapamil

La dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg, assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg, in pazienti che ricevano contemporaneamente dabigatran etexilato e amiodarone, chinidina o verapamil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e questi medicinali devono essere assunti insieme.

Nei pazienti con compromissione renale moderata, che siano contemporaneamente trattati con dabigatran etexilato e con verapamil, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di Pradaxa a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani (> 75 anni) l'esperienza clinica è limitata. Questi pazienti devono essere trattati con cautela. La dose raccomandata è 150 mg assunta 1 volta al giorno come 2 capsule da 75 mg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici in cui si valutava la prevenzione di TEV a seguito di interventi di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti, e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Peso

L'esperienza clinica relativa alla doseaggio raccomandata, in pazienti con peso corporeo < 50 kg o > 110 kg è assai limitata. Sulla base dei dati clinici e di cinetica non è necessario un della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Switching

Dal trattamento con Pradaxa ad un anticoagulante parenterale

Si raccomanda di attendere 24 ore dall'ultima dose prima di passare da Pradaxa ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a Pradaxa

Dabigatran etexilato deve essere somministrato 0-2 ore prima della prevista somministrazione della dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata per via endovenosa (ENF)) (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Pradaxa nella popolazione pediatrica nell'indicazione: prevenzione primaria di episodi di tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o a chirurgia sostitutiva elettiva totale del ginocchio.

L'uso di Pradaxa non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia in questa sottopopolazione.

Mancata assunzione di una dose

Si raccomanda di proseguire con le restanti dosi giornaliere di dabigatran etexilato alla stessa ora del giorno successivo.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Prevenzione di ictus e ES in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio

La dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. La terapia deve essere continuata a lungo termine.

In caso di intolleranza a dabigatran, i pazienti devono essere istruiti affinché contattino immediatamente il proprio medico, che li possa trasferire ad opzioni terapeutiche alternative accettabili per la prevenzione di ictus e ES associati a fibrillazione atriale.

Pazienti anziani

I pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni devono essere trattati con una dose giornaliera di 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Su base individuale e a discrezione del medico, può essere presa in considerazione una dose giornaliera di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, quando il rischio tromboembolico sia basso ed il rischio di sanguinamento elevato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti di 80 anni o più di età devono essere trattati con una dose giornaliera di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, per l'aumentato rischio di sanguinamento presente in questa popolazione.

Pazienti a rischio di sanguinamento

I pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devono essere sottoposti ad un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia). L'aggiustamento della dose deve essere deciso a discrezione del medico, dopo la valutazione del beneficio e del rischio potenziale per singolo paziente. Un test di coagulazione (vedere paragrafo 4.4)

può aiutare ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un'aumentata esposizione a dabigatran. Quando è identificata un'eccessiva esposizione a dabigatran in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, si raccomanda una dose pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno. Quando si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, il trattamento deve essere interrotto.

Per i soggetti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo, la dose di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno può essere presa in considerazione a causa dell'elevato rischio di sanguinamento gastro-intestinale maggiore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Il trattamento con Pradaxa in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina (CLCr) < 30 ml/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve (CLCr 50–≤ 80 ml/min). Anche per i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min) la dose raccomandata di Pradaxa è pari a 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Tuttavia, per i pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, deve essere considerata una riduzione della dose di Pradaxa a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti con insufficienza renale.

Uso concomitante di Pradaxa con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp), come amiodarone, chinidina o verapamil

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante con amiodarone o chinidina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Nei pazienti in trattamento sia con dabigatran etexilato che con verapamil, la dose di dabigatran deve essere ridotta a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e verapamil devono essere assunti insieme.

Peso

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico in pazienti con peso corporeo < 50 kg (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici in cui si valutava la prevenzione di ictus e ES associati a fibrillazione atriale. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti, e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Switching

Dal trattamento con Pradaxa ad un anticoagulante parenterale

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a Pradaxa

Dabigatran etexilato deve essere somministrato 0–2 ore prima che sia dovuta la dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da Pradaxa a antagonisti della vitamina K (AVK)

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere stabilito sulla base della CLCr secondo le seguenti indicazioni:

- CLCr \geq 50 ml/min, iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato
- CLCr \geq 30- < 50 ml/min, iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

Da AVK a Pradaxa

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) sia < 2.

Cardioversione

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran.

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Pradaxa nella popolazione pediatrica nell'indicazione: prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

L'uso di Pradaxa non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopo di che la dose dimenticata deve essere omessa.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Modo di somministrazione

Pradaxa deve essere inghiottito intero con acqua, con o senza cibo.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti con grave insufficienza renale (CLCr < 30 ml/min)
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione organica a rischio di sanguinamento
- Alterazione spontanea o farmacologica dell'emostasi

- Insufficienza epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza.
- Trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi negli studi clinici controllati in cui si valutava la prevenzione di TEV a seguito di interventi di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio, come pure dagli studi in cui si investigava la prevenzione di ictus e embolia sistemica con fibrillazione atriale non valvolare. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione.

Rischio emorragico

Come tutti gli anticoagulanti, dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia con dabigatran. Un' immotivata caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

Fattori quali una ridotta funzionalità renale (30–50 ml/min CLCr), età ≥ 75 anni, basso peso corporeo < 50 kg, co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

Dabigatran è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale (GI) che era statisticamente significativa per dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno. Questo rischio aumentato è stato riscontrato negli anziani (≥ 75 anni). L'uso di acido acetilsalicilico (ASA), clopidogrel o antinfiammatori non steroidei (FANS), come anche la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo, che richiedano il trattamento con inibitori della pompa protonica (IPP) o antagonisti dei recettori istaminici 2 (H_2), aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale. In questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione di un IPP può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale.

Un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) è raccomandata durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere paragrafo 5.1).

La tabella 1 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Fattori farmacodinamici e cinetici	Età \geq 75 anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	Maggiori: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CLCr 30-50 ml/min) • Assunzione concomitante di inibitori della P-gp Minori: Basso peso corporeo (< 50 kg)
Interazioni farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • FANS • Clopidogrel
Patologie / procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine • Malattia GI ulcerativa attiva • Recente sanguinamento GI • Biopsia o trauma maggiore recente • ICH (emorragia intracranica) recente • Intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale o oftalmico • endocardite batterica

Può essere utile la valutazione dell'anticoagulazione correlata a dabigatran per evitare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il test per la valutazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'anticoagulazione raggiunta con dabigatran. Nei pazienti con sanguinamento in atto o a rischio di sanguinamento, il test aPTT può essere un valido aiuto nella determinazione di un eccesso dell'attività anticoagulante. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una precisa quantificazione dell'effetto anticoagulante, specialmente in caso di elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Valori elevati di aPTT devono essere interpretati con cautela.

Se necessario, devono essere eseguiti test quantitativi maggiormente sensibili come il Tempo di Trombina (dT_T), saggio calibrato per dabigatran su plasma diluito (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di Pradaxa (vedere paragrafo 4.3).

I dati in pazienti di peso < 50 kg sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso e l'origine del sanguinamento indagata (vedere paragrafo 4.9).

Agenti che possono accrescere il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza o devono essere somministrati con cautela con Pradaxa (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp (quali rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea del trattamento.

Quando il trattamento viene temporaneamente sospeso a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere maggior tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere valutato prima di ogni procedura. In tali casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se la emostasi sia ancora compromessa.

Fase pre-operatoria

La tabella 2 riassume le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche.

Funzionalità renale (CLCr in ml/min)	Emivita stimata (ore)	Sospensione di dabigatran prima della chirurgia elettiva	
		Elevato rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥ 30-< 50	~ 18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (> 48 ore)

Se è richiesto un intervento urgente, dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Anestesia spinale/anestesia epidurale/iniezione lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di iniezione traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Pazienti in fase post-operatoria con un aumentato rischio di sanguinamento

I pazienti ad elevato rischio di sanguinamento o i pazienti a rischio di sovraesposizione, in particolare i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30-50 ml/min), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento può riprendere dopo che sia stata raggiunta una emostasi normale.

Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseco di eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

Chirurgia per frattura dell'anca

Non sono disponibili dati sull'uso di Pradaxa in pazienti sottoposti a intervento per frattura dell'anca. Pertanto il trattamento non è raccomandato.

Infarto miocardico

Nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) l'incidenza totale di infarto miocardico (IM) era rispettivamente 0,82, 0,81 e 0,64 % / anno per dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno, dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno e warfarin, con un aumento del rischio relativo per dabigatran del 29 % e 27 % rispetto a warfarin. Indipendentemente dalla terapia seguita, il maggior rischio assoluto di IM è stato osservato nei seguenti sottogruppi, con rischio relativo simile: pazienti con precedente IM, pazienti di età ≥ 65 anni con diabete o coronaropatia, pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %, pazienti con disfunzione renale moderata. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di IM nei pazienti che assumevano in concomitanza ASA più clopidogrel o clopidogrel solo.

Coloranti

Pradaxa capsule rigide contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

I seguenti trattamenti non sono stati studiati e possono incrementare il rischio di sanguinamento quando utilizzati in concomitanza a Pradaxa: ENF, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), agenti trombolitici, antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, destrano, sulfpirazone, rivaroxaban, e antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Clopidogrel: in uno studio di fase I in volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30–40 % (vedere paragrafo 4.4).

ASA: l'effetto della somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e ASA sul rischio di sanguinamento è stato studiato in pazienti con fibrillazione atriale in uno studio di fase II nel quale era applicata una co-somministrazione randomizzata di ASA. Sulla base di un'analisi di regressione logistica, la co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12 % al 18 % e 24 % con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1), è stato osservato che la co-somministrazione di ASA o di clopidogrel con dabigatran etexilato alla dose di 110 mg o 150 mg due volte al giorno può incrementare il rischio di sanguinamento maggiore (vedere paragrafo 4.4). La maggiore incidenza di episodi di sanguinamento dovuta alla co-somministrazione di ASA o clopidogrel è stata osservata anche con warfarin.

FANS: i FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione nel periodo perioperatorio hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando associati a dabigatran etexilato. L'uso cronico di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50 % sia con dabigatran che con warfarin. Pertanto, a causa del rischio di emorragia, soprattutto con FANS con emivita di eliminazione > 12 ore, si raccomanda la stretta osservazione di segni di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

EBPM: l'uso concomitante di EBPM quali enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Interazioni del trasportatore

Inibitori della P-gp

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con forti inibitori della P-gp (quali amiodarone, verapamil, chinidina, ketoconazolo e claritromicina) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. Un test di coagulazione aiuta ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un'aumentata esposizione a dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Il ketoconazolo somministrato per via sistemica, la ciclosporina, l'itraconazolo e il tacrolimus sono controindicati (vedere paragrafo 4.3). Gli altri inibitori potenti della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) devono essere utilizzati con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ketoconazolo: Il ketoconazolo dopo una dose singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} di dabigatran rispettivamente del 138 % e del 135 %, e rispettivamente del 153 % e del 149 %, dopo dosi multiple di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno. Il tempo al picco, l'emivita terminale e il tempo medio di permanenza non sono stati alterati dal ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante con ketoconazolo sistemico è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Amiodarone: Quando Pradaxa è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L' AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa il 60 % e il 50 % rispettivamente. Il meccanismo dell'interazione non è stato completamente chiarito.

Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione con il farmaco può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva di anca o ginocchio, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg se siano trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e amiodarone (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a amiodarone, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Chinidina: La chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media del 53 % e del 56 %, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati per la prevenzione di TEV dopo chirurgia sostitutiva di anca o ginocchio, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg se siano trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e con chinidina (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a chinidina, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Verapamil: Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C_{max} e l' AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 180 % e dell' AUC di circa il 150 %). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C_{max} di circa il 90 % e dell' AUC di circa il 70 %) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa il 60 % e aumento dell' AUC di circa il 50 %).

Pertanto, è richiesto un attento controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran è co-somministrato con verapamil. Nei pazienti con funzionalità renale normale dopo l'intervento chirurgico di sostituzione di anca o ginocchio, trattati con dabigatran etexilato e verapamil contemporaneamente, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 150 mg assunti come 2 capsule da 75 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale moderata, trattati contemporaneamente con dabigatran etexilato e verapamil, deve essere valutata una riduzione della dose di Pradaxa a 75 mg al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Per i pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, trattati per la prevenzione di ictus e ES con dabigatran etexilato e verapamil, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a verapamil, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 10 % e aumento dell' AUC di circa il 20 %). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore (vedere paragrafo 4.4).

Claritromicina: Quando la claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell' AUC di circa il

19 % e della C_{max} di circa il 15 % senza alcuna conseguenza sulla sicurezza clinica. Tuttavia, nei pazienti in trattamento con dabigatran, non può essere esclusa un'interazione clinicamente significativa quando associato a claritromicina. Pertanto, deve essere effettuato un attento controllo quando dabigatran etexilato è associato alla claritromicina e particolarmente in caso di sanguinamento, soprattutto in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

I seguenti potenti inibitori della P-gp non sono stati studiati clinicamente, ma sulla base dei dati in vitro è atteso un effetto simile a quello del ketoconazolo:

Itraconazolo, tacrolimus e ciclosporina, che sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili né dati clinici né dati in vitro per posaconazolo, il cui uso in associazione a Pradaxa non è raccomandato. Riguardo alla co-somministrazione di Pradaxa e dronedarone sono disponibili dati clinici insufficienti e la loro associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di un induttore della P-gp (quale rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) può ridurre le concentrazioni di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Rifampicina: La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5 % e del 67 %. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.

Altre sostanze che influiscono sulla P-gp

Gli inibitori della proteasi quali ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati non sono raccomandati per il trattamento concomitante con Pradaxa.

Substrato della P-gp

Digossina: In uno studio condotto su 24 pazienti sani, quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate né modifiche sulla digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

pH gastrico

Pantoprazolo: Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30 % dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica – tempo di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha manifestato di ridurre l'efficacia di Pradaxa..

Ranitidina: La somministrazione di ranitidina con Pradaxa non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Pradaxa in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato. Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità:

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile in forma di diminuzione degli impianti e aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità embriofetale con aumento delle modificazioni fetali. Negli studi pre e post-natali è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi che erano tossiche per le madri (una dose corrispondente ad un'esposizione plasmatica 4 volte superiore rispetto a quella dei pazienti).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Un totale di 10.084 pazienti sono stati trattati in 4 studi di prevenzione di TEV attivamente controllati con almeno un dosaggio del medicinale in studio. Di questi pazienti 5.419 sono stati trattati con 150 o 220 mg di Pradaxa al giorno, mentre 389 hanno ricevuto dosi inferiori a 150 mg al giorno e 1.168 dosi superiori a 220 mg al giorno.

Nello studio cardine che investigava la prevenzione dell'ictus e della ES in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, un totale di 12.091 pazienti è stato randomizzato a dabigatran etexilato. Di questi 6.059 sono stati trattati con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, mentre 5.983 hanno ricevuto dosi di 110 mg due volte al giorno.

In totale circa il 9 % dei pazienti trattati per la chirurgia elettiva di anca o ginocchio (trattamento a breve termine fino a 42 giorni) e il 22 % dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e della ES (trattamento a lungo termine fino a 3 anni) hanno manifestato reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono i sanguinamenti che si sono verificati in un totale di circa il 14 % dei pazienti trattati a breve termine per la chirurgia sostitutiva elettiva di anca o ginocchio e del 16,5 % dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e della ES.

Poiché le popolazioni di pazienti trattati nelle 2 indicazioni non sono confrontabili e gli eventi di sanguinamento sono distribuiti in diverse classi di sistemi e organi (SOC), nelle successive tabelle 4 e

5 è riportata una descrizione sommaria degli episodi di sanguinamento maggiore e sanguinamento di qualsiasi tipo, suddivisi per indicazione.

Sebbene sia avvenuto con bassa frequenza negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Reazioni avverse

La tabella 3 mostra le reazioni avverse identificate nel programma di studi di prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia di sostituzione di anca o ginocchio e di studi di prevenzione di ictus tromboembolico e ES in pazienti con fibrillazione atriale ordinate per SOC e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\geq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Prevenzione primaria di TEV dopo chirurgia sostitutiva dell'anca o del ginocchio		Prevenzione di ictus e ES in pazienti con fibrillazione atriale	
SOC / Termini preferiti	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti trattati	2.737	2.682	5.983	6.059
Patologie del sistema emolinfopoietico				
Anemia	Comune	Comune	Comune	Comune
Calo dell'emoglobina	Comune	Comune	Non comune	Non comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Calo dell'ematocrito	Non comune	Non comune	Raro	Raro
Disturbi del sistema immunitario				
Ipersensibilità al medicinale	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Rash cutaneo	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Orticaria	Raro	Raro	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Non nota	Non nota	Molto raro
Patologie del sistema nervoso				
Emorragia intracranica	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie vascolari				
Ematoma	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragie dalle ferite	Non comune	Non comune	–	–
Emorragia	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Epistassi	Comune	Comune	Comune	Comune
Emottisi	–	–	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali				
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune	Comune	Comune
Dolore addominale	Comune	Comune	Comune	Comune
Diarrea	Comune	Comune	Comune	Comune
Dispepsia	Comune	Comune	Comune	Comune
Nausea	Comune	Comune	Comune	Comune
Emorragia rettale	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune

Ulcera gastrointestinale	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Disfagia	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie epatobiliari				
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Non comune	Non comune	Raro	Raro
Aumento delle transaminasi	Non comune	Non comune	–	–
Iperbilirubinemia	Non comune	Non comune	Raro	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Emorragia cutanea	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				
Emartrosi	Non comune	Non comune	Raro	Raro
Patologie renali e urinarie				
Emorragia genitourologica	–	–	Non comune	Non comune
Ematuria	Non comune	Non comune	Non comune	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
Emorragia al sito di iniezione	Raro	Raro	Raro	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro	Raro	Raro	Raro
Sanguinamento	Non comune	Non comune	–	–
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				
Emorragia traumatica	Non comune	Non comune	–	–
Ematoma post-procedurale	Non comune	Non comune	–	–
Emorragia post-procedurale	Non comune	Non comune	–	–
Anemia post-operatoria	Non comune	Non comune	–	–
Suppurazione post-procedurale	Non comune	Non comune	–	–
Secrezione dalle ferite	Non comune	Non comune	–	–
Emorragia al sito di incisione	Raro	Raro	Raro	Raro
Procedure mediche e chirurgiche				
Drenaggio della ferita	Non comune	Non comune	–	–
Drenaggio post-procedurale	Raro	Raro	–	–

Prevenzione di TEV

Sanguinamento

La tabella 4 riporta il numero (%) di pazienti in cui si sono verificati eventi di sanguinamento durante il periodo di trattamento di prevenzione di TEV nei due studi clinici principali, in accordo alla dose.

	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno N (%)	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno N (%)	Enoxaparina N (%)
Trattati	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sanguinamento Maggiore	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Qualsiasi sanguinamento	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Le definizioni di eventi maggiori di sanguinamento negli studi RE–NOVATE e RE–MODEL erano le seguenti:

- sanguinamento fatale
- sanguinamento clinicamente manifesto ed associato ad un calo di emoglobina ≥ 20 g/l (corrispondente a 1,24 mmoli/l) entrambi in eccesso rispetto a quanto atteso
- sanguinamento clinicamente manifesto in eccesso rispetto a quanto atteso e che ha richiesto una trasfusione ≥ 2 unità di eritrociti o di sangue intero in eccesso rispetto a quanto atteso
- sanguinamento sintomatico retroperitoneale, intracranico, intraoculare o intraspinale
- sanguinamento che abbia richiesto la sospensione del trattamento
- sanguinamento che abbia richiesto un nuovo intervento.

È stato richiesto un test oggettivo per un sanguinamento retroperitoneale (scansione agli ultrasuoni o Tomografia Computerizzata (TC)) e per un sanguinamento intraspinale (TC o Risonanza Magnetica per Immagini).

Prevenzione di ictus e ES in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio

Sanguinamento

La tabella 5 mostra gli eventi di sanguinamento suddivisi da maggiori a qualsiasi, riscontrati nello studio cardine che valutava la prevenzione di ictus e ES in pazienti con fibrillazione atriale.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.067	6.022
Sanguinamento maggiore	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Sanguinamento GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Sanguinamento fatale	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Sanguinamento minore	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Qualsiasi sanguinamento	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

Il sanguinamento maggiore è stato definito dalla rispondenza ad uno o più dei seguenti criteri:

Sanguinamento associato ad una riduzione dell'emoglobina di almeno 20 g/l o che ha richiesto una trasfusione di almeno 2 unità di eritrociti o di sangue intero.

Sanguinamento sintomatico in un'area o organo critici: intraoculare, intracranica, intraspinale o intramuscolare con sindrome compartimentale, sanguinamento retroperitoneale, sanguinamento intra-articolare o sanguinamento pericardico.

I sanguinamenti maggiori sono stati classificati come pericolosi per la vita del paziente se rispondenti ad uno o più dei seguenti criteri:

Sanguinamento fatale, sanguinamento intracranico sintomatico; riduzione dell'emoglobina di almeno 50 g/l; trasfusione di almeno 4 unità di eritrociti o di sangue intero; sanguinamento associato ad ipotensione che abbia richiesto l'uso di agenti inotropi somministrati per via endovenosa; sanguinamento che abbia richiesto un intervento chirurgico.

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti pericolosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [$p < 0,05$]. Entrambi i dosaggi di dabigatran etexilato mostravano anche un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,80 [$p < 0,0026$]). I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente maggiore di sanguinamenti GI rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,47 [$p = 0,0008$]). Questi effetti sono stati riscontrati principalmente in pazienti di età ≥ 75 anni.

I benefici clinici di dabigatran etexilato riguardo alla prevenzione dell'ictus e della ES e alla riduzione del rischio di ICH rispetto a warfarin si mantengono nei vari sottogruppi individuali, ad es. insufficienza renale, età, uso concomitante di medicinali quali agenti anti-aggreganti o inibitori della P-gp. Mentre certi sottogruppi di pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento maggiore quando trattati con un anti-coagulante, il rischio di sanguinamento in eccesso per dabigatran etexilato è dovuto al sanguinamento GI, tipicamente riscontrato entro i primi 3–6 mesi successivi all'inizio della terapia.

Infarto miocardico

Nello studio RE-LY, in confronto a warfarin l'incidenza annuale di infarto miocardico per dabigatran etexilato era aumentata dal 0,64 % (warfarin) all'0,82 % (dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno) / 0,81 % (dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno) (vedere paragrafo 5.1).

4.9 Sovradosaggio

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente ad un aumentato rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui sia state intraprese altre misure ad es. la dialisi.

L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con Pradaxa. Non esiste un antidoto specifico per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. Poiché dabigatran è escreto soprattutto per via renale, deve essere mantenuta un'adeguata diuresi. Deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Studi effettuati sugli animali *in-vivo* e *ex-vivo* hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosi.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante, sulla base dei dati degli studi di fase II.

Prevenzione della TEV

Allo stato stazionario (dopo 3 giorni) la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 220 mg di dabigatran etexilato, era di 70,8 ng/ml, con un intervallo pari a 35,2–162 ng/ml (25°–75° percentile).

La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata alla fine del periodo di somministrazione (cioè 24 ore dopo una dose di dabigatran da 220 mg), era mediamente di 22,0 ng/ml, con un intervallo pari a 13,0–35,7 ng/ml (25°–75° percentile) (vedere paragrafo 4.4).

Prevenzione di ictus e ES in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio

Allo stato stazionario la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, era di 175 ng/ml, con un intervallo pari a 117-275 ng/ml (25°–75° percentile). La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata al mattino alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), era mediamente di 91,0 ng/ml, con un intervallo pari a 61,0–143 ng/ml (25°-75° percentile).

Se si utilizza il test del tempo di trombina per dabigatran, concentrazioni di dabigatran superiori a 200 ng/ml, misurate al tempo di valle dopo la somministrazione di 150 mg due volte in un giorno (10–16 ore dopo la dose precedente), sono associate ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Origini etniche

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi.

Studi clinici nella profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) a seguito di chirurgia maggiore di sostituzione di articolazione

In 2 ampi studi, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, di conferma della dose, i pazienti destinati a chirurgia ortopedica maggiore (uno per intervento di sostituzione del ginocchio ed uno per intervento di sostituzione dell'anca) sono stati trattati con Pradaxa 75 mg o 110 mg entro 1–4 ore dall'intervento e quindi con 150 o 220 mg una volta al giorno, essendo stata valutata normale l'emostasi o con 40 mg di enoxaparina il giorno prima dell'intervento e quindi giornalmente.

Nello studio RE-MODEL (sostituzione del ginocchio) la durata del trattamento è stata di 6 – 10 giorni e nello studio RE-NOVATE (sostituzione dell'anca) di 28 –35 giorni. Sono stati trattati rispettivamente un totale di 2076 (sostituzione del ginocchio) e 3494 (sostituzione dell'anca) pazienti.

L'insieme di tutti gli episodi di TEV (inclusa EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità per tutte le cause costituivano l'endpoint primario di entrambi gli studi.

L'insieme di tutti gli episodi maggiori di TEV (inclusa EP, TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata con venografia di routine) e la mortalità correlata a TEV costituivano un endpoint secondario considerato di maggior rilevanza clinica.

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato che l'effetto antitrombotico di Pradaxa 220 mg e 150 mg era statisticamente non inferiore a quello di enoxaparina sui TEV totali e sulla mortalità per tutte le cause. La stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV e di mortalità correlata a TEV per la dose da 150 mg era lievemente peggiore che per l'enoxaparina (tabella 6). Risultati migliori sono stati osservati con la dose da 220 mg dove la stima dell'incidenza di episodi maggiori di TEV era lievemente migliore che con l'enoxaparina (tabella 6).

Gli studi clinici sono stati condotti in una popolazione di pazienti con età media > 65 anni.

Negli studi clinici di fase 3 non sono state riscontrate differenze in termini di efficacia e sicurezza fra uomini e donne.

Della popolazione di pazienti che ha partecipato agli studi RE-MODEL e RE-NOVATE (5539 pazienti trattati), il 51 % soffriva di ipertensione concomitante, il 9 % di diabete concomitante, il 9 % di coronaropatia e il 20 % aveva una storia di insufficienza venosa. Nessuna di queste patologie ha mostrato di interferire sugli effetti di dabigatran sulla prevenzione di TEV o sulla frequenza di sanguinamento.

Dati relativi all'endpoint TEV maggiore e mortalità correlata a TEV erano omogenei rispetto all'endpoint primario di efficacia e sono indicati nella tabella 6.

I dati dell'endpoint per il TEV totale e la mortalità per tutte le cause sono riportati nella tabella 7.

I dati degli endpoint di sanguinamenti giudicati maggiori sono elencati nella tabella 8 sotto riportata.

Tabella 6: Analisi di TEV maggiore e mortalità correlata a TEV durante il periodo di trattamento negli studi di chirurgia ortopedica RE-MODEL e RE-NOVATE

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	909	888	917
Incidenza (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,78	1,09	
95 % IC	0,48, 1,27	0,70, 1,70	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	506	527	511
Incidenza (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,73	1,08	
95 % IC	0,36, 1,47	0,58, 2,01	

Tabella 7: Analisi di TEV totale e mortalità per tutte le cause durante il periodo di trattamento degli studi di chirurgia ortopedica RE-NOVATE e RE-MODEL

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
N	880	874	897
Incidenza (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,9	1,28	
95 % IC	(0,63, 1,29)	(0,93, 1,78)	
RE-MODEL (ginocchio)			
N	503	526	512
Incidenza (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Rischio relativo rispetto enoxaparina	0,97	1,07	
95 % IC	(0,82, 1,13)	(0,92, 1,25)	

Tabella 8: Episodi di sanguinamento maggiore (ESM) a seguito del trattamento nei singoli studi RE-MODEL e RE-NOVATE

Studio	Dabigatran etexilato 220 mg una volta al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (anca)			
Pazienti trattati N	1146	1163	1154
Numero di ESM N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (ginocchio)			
Pazienti trattati N	679	703	694
Numero di ESM N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevenzione di ictus e ES in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato deriva dallo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long – term anticoagulant therapy) uno studio multi-centrico, internazionale, randomizzato, a gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto, in pazienti con fibrillazione atriale e a rischio da moderato a elevato di ictus e ES. L'obiettivo primario dello studio era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus e ES. È stata valutata anche la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati un totale di 18.113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio CHADS₂ medio di 2,1. La popolazione di pazienti era composta al 64 % da uomini, al 70 % da caucasici e al 16 % da asiatici. Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2–3) era del 64,4 % (TTR mediano 67 %).

Lo studio RE-LY ha dimostrato che dabigatran etexilato, a una dose di 110 mg due volte al giorno, è non inferiore a warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'ES in soggetti con fibrillazione atriale, con un rischio ridotto di ICH, sanguinamento totale e sanguinamento maggiore. La dose di 150 mg due volte al giorno, riduce in modo significativo il rischio di ictus ischemico e emorragico, morte vascolare, ICH e sanguinamento totale rispetto a warfarin. L'incidenza del sanguinamento maggiore con questa dose era comparabile a warfarin. L'incidenza dell'infarto miocardico era lievemente

aumentata con dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno rispetto a warfarin (rispettivamente rischio relativo 1,29; p=0,0929 e rischio relativo 1,27; p=0,1240). Con un migliore monitoraggio dell'INR i benefici osservati con dabigatran etexilato rispetto a warfarin diminuiscono.

Le tabelle 9-11 mostrano i dettagli dei risultati chiave nella popolazione complessiva:

Tabella 9: Analisi dell'incidenza di ictus o ES (endpoint primario) durante il periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus e/o ES			
Incidenza (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Rischio relativo rispetto a warfarin (95 % IC)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
valore di p per superiorità	p = 0,2943	p = 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 10: Analisi dell'incidenza di ictus ischemico o emorragico durante periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valore di p	0,3828	0,0001	
ES			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
valore di p	0,3139	0,0296	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valore di p	< 0,001	< 0,001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 11: Analisi dell'incidenza di mortalità per tutte le cause della mortalità cardiovascolare durante periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6015	6076	6022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 12–13 mostrano i risultati di efficacia primaria e l'endpoint di sicurezza nelle sotto-popolazioni di maggiore rilevanza:

Per l'endpoint primario, ictus e ES, non sono stati individuati sottogruppi (cioè età, peso, genere, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un diverso rapporto di rischio rispetto a warfarin.

Tabella 12: Rischio relativo e 95 % IC di ictus/ES per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
$65 \leq e < 75$	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)
CLCr (ml/min)		
$30 \leq e < 50$	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
$50 \leq e < 80$	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)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore, si è verificata un'interazione tra gli effetti del trattamento e l'età. Il rischio relativo di sanguinamento aumentava con l'età, con dabigatran rispetto a warfarin. Il rischio relativo era superiore in pazienti ≥ 75 anni. Non c'era interazione significativa con gli effetti del trattamento nei sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS₂.

Tabella 13: Rischio relativo e 95 % IC di sanguinamenti maggiori per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ e < 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)
CLCr (ml/min)		
30 ≤ e < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ e < 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)

Popolazione pediatrica

L’Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Pradaxa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di episodi tromboembolici nella indicazione autorizzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è pari a circa il 6,5 %. Dopo somministrazione orale di Pradaxa a volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con C_{max} raggiunta in 0,5 – 2,0 ore dopo l’assunzione.

Assorbimento

Uno studio che valutava l’assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l’intervento, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, dimostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo senza elevati picchi di concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 6 ore dopo la somministrazione in un periodo post-operatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi intestinale ed effetti chirurgici, indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato si manifesta solitamente solo il giorno dell’intervento. Nei giorni successivi l’assorbimento di dabigatran è rapido con concentrazioni plasmatiche al picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

Quando i pellet sono assunti privi della capsula di HPMC (idrossipropilmetilcellulosa), la biodisponibilità orale può aumentare del 75 % rispetto alla formulazione di riferimento con la capsula. Quindi l’integrità delle capsule di HPMC deve sempre essere preservata durante l’uso clinico per evitare un aumento non intenzionale della biodisponibilità di dabigatran etexilato. Perciò i pazienti devono essere avvisati di non aprire le capsule e di non assumerne il solo contenuto (per es. sparso sul cibo o versato in una bevanda) (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34-35 %), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60 – 70 L supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

La C_{max} e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo erano proporzionali alla dose. Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo biesponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa e di 12 – 14 . L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 14.

Metabolismo ed eliminazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radioattivo per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85 %). L'escrezione fecale era stimata essere il 6 % della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94 % della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10 % del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 ml/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è approssimativamente 2,7 volte maggiore nei volontari con insufficienza renale moderata (CLCr compresa tra 30 e 50 ml/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari con grave insufficienza renale (CLCr 10 - 30 ml/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran era approssimativamente 6 volte maggiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabella 14: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [ml/min]	gMedia (gCV %; intervallo) emivita [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)

La CLCr mediana nello studio RE–LY era di 68,4 ml/min. Quasi la metà (45,8 %) dei pazienti di RE–LY avevano una CLCr > 50 – < 80 ml/min. I pazienti con compromissione renale moderata (CLCr tra 30 – 50 ml/min) avevano in media concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pre- e post-dose, rispettivamente superiori di 2,29 volte e di 1,81 volte, rispetto ai pazienti senza compromissione renale (CLCr ≥ 80 ml/min).

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60 % dell'AUC e di più del 25 % della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE–LY con una concentrazione al tempo di valle superiore di circa il 31 % nei soggetti di età ≥ 75 anni e con una

concentrazione al tempo di valle inferiore di circa il 22 % nei soggetti di età < 65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra i 65 e i 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20 % nei pazienti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8 %) aveva peso corporeo \geq 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati disponibili in pazienti di peso \leq 50 kg sono limitati.

Genere

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV era circa dal 40 % al 50 % superiore nelle pazienti di sesso femminile e non è raccomandato un aggiustamento posologico. Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30 % superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Non è raccomandato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Interazioni farmacocinetiche

Il pro-farmaco dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp, ma non dabigatran. Per questo motivo sono state studiate le terapie concomitanti con inibitori del trasportatore P-gp (amiodarone, verapamil, claritromicina, chinidina e ketoconazolo) e con induttori (rifampicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gli studi di interazione in vitro non hanno mostrato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato dagli studi in vivo effettuati su volontari sani, in cui non è stata evidenziata alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati degli studi non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

- Acido tartarico
- Gomma arabica
- Ipromellosa
- Dimeticone 350
- Talco
- Idrossipropilcellulosa

Capsula

- Carragenina
- Potassio Cloruro
- Titanio Diossido
- Indigo Carminio (E132)
- Giallo tramonto (E110)
- Ipromellosa
- Acqua depurata

Inchiostro nero per stampa

- Gommalacca
- Alcool N-butilico
- Alcool isopropilico
- Etanolo denaturato industriale
- Ferro ossido nero (E172)
- Acqua depurata
- Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone: 2 anni

Una volta aperto il flacone, il prodotto medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 1, 3 o 6 blister strip di alluminio, divisibili per dose singola (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) e confezioni multiple contenenti 3 confezioni da 60 x 1 capsule (180 capsule rigide). Il blister consiste in uno strato superiore di alluminio rivestito da copolimeri acrilati di polivinilcloruro-polivinilacetato (PVCAC acrilati) a contatto con il prodotto e in uno strato inferiore di alluminio rivestito da polivinilcloruro (PVC) a contatto con il prodotto.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizza Pradaxa confezionato in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- La capsula rigida deve essere estratta dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/005
EU/1/08/442/006
EU/1/08/442/007
EU/1/08/442/008
EU/1/08/442/00X

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 marzo 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato).

Eccipienti: Ogni capsula rigida contiene 4 mg di giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule con testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco di misura 0 riempita con pellet di color giallognolo. Sulla testa è stampato il logo di Boehringer Ingelheim, sul corpo "R150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES)
- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %
- Insufficienza cardiaca sintomatica, \geq Classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA)
- Età \geq 75 anni
- Età \geq 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata di Pradaxa è di 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. La terapia deve essere continuata a lungo termine.

In caso di intolleranza a dabigatran, i pazienti devono essere istruiti affinché contattino immediatamente il proprio medico, che li possa trasferire ad opzioni terapeutiche alternative accettabili per la prevenzione di ictus e ES associati a fibrillazione atriale.

Pazienti anziani

I pazienti di età compresa tra 75 e 80 anni devono essere trattati con una dose giornaliera di 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Su base individuale e a discrezione del medico, può essere presa in considerazione una dose giornaliera di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, quando il rischio tromboembolico sia basso ed il rischio di sanguinamento elevato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti di 80 anni o più di età devono essere trattati con una dose giornaliera di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, per l'aumentato rischio di sanguinamento presente in questa popolazione.

Pazienti a rischio di sanguinamento

I pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2) devono essere sottoposti ad un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia). L'aggiustamento della dose deve essere deciso a discrezione del medico, dopo la valutazione del beneficio e del rischio potenziale per singolo paziente. Un test di coagulazione (vedere paragrafo 4.4) può aiutare ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un'aumentata esposizione a dabigatran. Quando è identificata un'eccessiva esposizione a dabigatran in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, si raccomanda una dose pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno. Quando si verifica un sanguinamento clinicamente rilevante, il trattamento deve essere interrotto.

Per i soggetti con gastrite, esofagite o reflusso gastroesofageo, la dose di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno può essere presa in considerazione a causa dell'elevato rischio di sanguinamento gastro-intestinale maggiore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Il trattamento con Pradaxa in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina (CLCr) < 30 ml/min) è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve (CLCr 50–≤ 80 ml/min). Anche per i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30–50 ml/min) la dose raccomandata di Pradaxa è pari a 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno. Tuttavia, per i pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, deve essere considerata una riduzione della dose di Pradaxa a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio clinico nei pazienti con insufficienza renale.

Uso concomitante di Pradaxa con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp), come amiodarone, chinidina o verapamil

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante con amiodarone o chinidina (vedere paragrafi 4.4 , 4.5 e 5.2).

Nei pazienti in trattamento sia con dabigatran etexilato che con verapamil, la dose di dabigatran deve essere ridotta a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In tal caso Pradaxa e verapamil devono essere assunti insieme.

Peso

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2), ma si raccomanda uno stretto controllo clinico in pazienti con peso corporeo < 50 kg (vedere paragrafo 4.4).

Genere

Sulla base dei dati clinici e di cinetica disponibili, non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali (ULN), sono stati esclusi dagli studi clinici in cui si valutava la prevenzione di ictus e ES associati a fibrillazione atriale. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti, e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Switching

Dal trattamento con Pradaxa ad un anticoagulante parenterale

Si raccomanda di attendere 12 ore dall'ultima dose prima di passare da dabigatran etexilato ad un anticoagulante parenterale (vedere paragrafo 4.5).

Da anticoagulanti parenterali a Pradaxa

Dabigatran etexilato deve essere somministrato 0-2 ore prima che sia dovuta la dose successiva della terapia originaria o al momento della sospensione in caso di trattamento continuo (ad es. eparina non frazionata (ENF) per via endovenosa) (vedere paragrafo 4.5).

Da Pradaxa a antagonisti della vitamina K (AVK)

L'inizio della terapia con l'AVK deve essere stabilito sulla base della CLCr secondo le seguenti indicazioni:

- CLCr \geq 50 ml/min, iniziare l'AVK 3 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato
- CLCr \geq 30- < 50 ml/min, iniziare l'AVK 2 giorni prima della sospensione di dabigatran etexilato

Da AVK a Pradaxa

L'AVK deve essere sospeso. Dabigatran etexilato può essere somministrato non appena il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) sia < 2.

Cardioversione

I pazienti sottoposti a cardioversione possono continuare il trattamento con dabigatran.

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Pradaxa nella popolazione pediatrica nell'indicazione: prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

L'uso di Pradaxa non è raccomandato in pazienti di età inferiore a 18 anni per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia in questa sottopopolazione.

Mancata assunzione di una dose

La dose di dabigatran etexilato dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima dell'assunzione della dose successiva. Dopo di che la dose dimenticata deve essere omessa.

Non raddoppiare le dosi per compensare la dimenticanza della dose.

Modo di somministrazione

Pradaxa deve essere inghiottito intero con acqua, con o senza cibo.

I pazienti devono essere istruiti a non aprire le capsule poiché ciò può causare aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 5.2 e 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti con grave insufficienza renale (CLCr < 30 ml/min)
- Sanguinamento attivo clinicamente significativo
- Lesione organica a rischio di sanguinamento
- Alterazione spontanea o farmacologica dell'emostasi
- Insufficienza epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza.
- Trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e tacrolimus (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza epatica

I pazienti con enzimi epatici elevati, al di sopra del doppio del limite superiore dei valori normali, sono stati esclusi negli studi clinici controllati in cui si valutava la prevenzione di ictus e embolia sistemica con fibrillazione atriale non valvolare. Non c'è esperienza sul trattamento di questa sottopopolazione di pazienti e pertanto l'uso di Pradaxa non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Rischio emorragico

Come tutti gli anticoagulanti, dabigatran etexilato deve essere utilizzato con cautela in condizioni di aumentato rischio di sanguinamento. Un sanguinamento si può verificare in qualsiasi sito corporeo durante la terapia con dabigatran. Un'immotivata caduta dei valori di emoglobina e/o dell'ematocrito o della pressione arteriosa deve indurre alla ricerca del sito di sanguinamento.

Fattori quali una ridotta funzionalità renale (30–50 ml/min CLCr), età ≥ 75 anni, basso peso corporeo < 50 kg, co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) sono associati ad un aumento dei livelli plasmatici di dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2).

Dabigatran è stato associato ad una più alta incidenza di sanguinamento maggiore gastrointestinale (GI) che era statisticamente significativa per dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno. Questo rischio aumentato è stato riscontrato negli anziani (≥ 75 anni). L'uso di acido acetilsalicilico (ASA), clopidogrel o antinfiammatori non steroidei (FANS), come anche la presenza di esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo, che richiedano il trattamento con inibitori della pompa protonica (IPP) o antagonisti dei recettori istaminici 2 (H_2), aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale. In questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione di un IPP può essere presa in considerazione per prevenire il sanguinamento gastrointestinale.

Un'attenta osservazione clinica (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) è raccomandata durante il trattamento, soprattutto se i fattori di rischio sono combinati (vedere paragrafo 5.1).

La tabella 1 riassume i fattori che possono incrementare il rischio di sanguinamento.

Fattori farmacodinamici e cinetici	Età \geq 75 anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<p>Maggiori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CLCr 30-50 ml/min) • Assunzione concomitante di inibitori della P-gp <p>Minori:</p> <p>Basso peso corporeo (< 50 kg)</p>
Interazioni farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • FANS • Clopidogrel
Patologie / procedure con rischi emorragici speciali	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia o disturbi della funzionalità delle piastrine • Malattia GI ulcerativa attiva • Recente sanguinamento GI • Biopsia o trauma maggiore recente • ICH(emorragia intracranica) recente • Intervento chirurgico a livello cerebrale, spinale o oftalmico • endocardite batterica

Può essere utile la valutazione dell'anticoagulazione correlata a dabigatran per evitare un'esposizione eccessivamente alta a dabigatran in presenza di ulteriori fattori di rischio.

Il test per la valutazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è ampiamente disponibile e fornisce un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'anticoagulazione raggiunta con dabigatran. Nei pazienti con sanguinamento in atto o a rischio di sanguinamento, il test aPTT può essere un valido aiuto nella determinazione di un eccesso dell'attività anticoagulante. Tuttavia, il test aPTT ha una sensibilità limitata e non è adatto per una precisa quantificazione dell'effetto anticoagulante, specialmente in caso di elevate concentrazioni plasmatiche di dabigatran. Valori elevati di aPTT devono essere interpretati con cautela.

Se necessario, devono essere eseguiti test quantitativi maggiormente sensibili come il Tempo di Trombina (dTT), saggio calibrato per dabigatran su plasma diluito (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che sviluppano un'insufficienza renale acuta devono sospendere l'assunzione di Pradaxa (vedere paragrafo 4.3).

I dati in pazienti di peso < 50 kg sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Quando si verifica un grave sanguinamento il trattamento deve essere sospeso e l'origine del sanguinamento indagata (vedere paragrafo 4.9).

Agenti che possono accrescere il rischio di emorragia non devono essere somministrati in concomitanza o devono essere somministrati con cautela con Pradaxa (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con induttori della P-gp

Con la somministrazione concomitante di induttori della P-gp (quali rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) si può prevedere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pertanto deve essere evitata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Chirurgia e interventi

I pazienti in trattamento con dabigatran etexilato che vengono sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive sono esposti a un aumentato rischio di sanguinamento. Pertanto gli interventi chirurgici possono richiedere la sospensione temporanea di dabigatran etexilato.

Quando il trattamento viene temporaneamente sospeso a causa di interventi si raccomanda cautela ed un monitoraggio dell'attività anticoagulante. La clearance di dabigatran in pazienti con insufficienza renale può richiedere maggior tempo (vedere paragrafo 5.2). Questo aspetto deve essere valutato prima di ogni procedura. In tali casi un test di coagulazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1) può aiutare a determinare se la emostasi sia ancora compromessa.

Fase pre-operatoria

La tabella 2 riassume le regole di sospensione prima di procedure invasive o chirurgiche

Funzionalità renale (CLCr in ml/min)	Emivita stimata (ore)	Sospensione di dabigatran prima della chirurgia elettiva	
		Elevato rischio di sanguinamento o chirurgia maggiore	Rischio standard
≥ 80	~ 13	2 giorni prima	24 ore prima
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 giorni prima	1-2 giorni prima
≥ 30-< 50	~ 18	4 giorni prima	2-3 giorni prima (>48 ore)

Se è richiesto un intervento urgente, dabigatran etexilato deve essere temporaneamente sospeso. L'operazione/intervento, se possibile, deve essere rimandato almeno fino a 12 ore dopo l'ultima dose assunta. Se l'intervento non può essere rimandato può verificarsi un maggior rischio di sanguinamento. Questo rischio di sanguinamento deve essere valutato rispetto all'urgenza dell'intervento.

Anestesia spinale/anestesia epidurale/iniezione lombare

Procedure quali l'anestesia spinale richiedono funzioni emostatiche normali.

Il rischio di ematoma spinale o epidurale può essere aumentato nei casi di iniezione traumatica o ripetuta e dall'uso prolungato di cateteri epidurali. Dopo la rimozione di un catetere, deve trascorrere un intervallo di almeno 2 ore prima della somministrazione della prima dose di dabigatran etexilato. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente dei segni neurologici e sintomi di ematoma spinale o epidurale.

Pazienti in fase post-operatoria con un aumentato rischio di sanguinamento

I pazienti ad elevato rischio di sanguinamento o i pazienti a rischio di sovraesposizione, in particolare i pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr 30-50 ml/min), devono essere trattati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento può riprendere dopo che sia stata raggiunta una emostasi normale.

Pazienti ad alto rischio di mortalità dovuta a chirurgia e con fattori di rischio intrinseco di eventi tromboembolici

I dati di efficacia e sicurezza disponibili per dabigatran in questi pazienti sono limitati e pertanto devono essere trattati con cautela.

Infarto miocardico

Nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1) l'incidenza totale di infarto miocardico (IM) era rispettivamente 0,82, 0,81 e 0,64 % / anno per dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno, dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno e warfarin, con un aumento del rischio relativo per dabigatran del 29 % e 27 % rispetto a warfarin. Indipendentemente dalla terapia seguita, il maggior rischio assoluto di IM è stato osservato nei seguenti sottogruppi, con rischio relativo simile: pazienti con precedente IM, pazienti di età ≥ 65 anni con diabete o coronaropatia, pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %, pazienti con disfunzione renale moderata. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di IM nei pazienti che assumevano in concomitanza ASA più clopidogrel o clopidogrel solo.

Coloranti

Pradaxa capsule rigide contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici

I seguenti trattamenti non sono stati studiati e possono incrementare il rischio di sanguinamento quando utilizzati in concomitanza a Pradaxa: ENF, eparine a basso peso molecolare (EBPM) e derivati dell'eparina (fondaparinux, desirudina), agenti trombolitici, antagonisti del recettore della GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, destrano, sulfpirazone, rivaroxaban, e antagonisti della vitamina K (vedere paragrafo 4.4).

L'ENF può essere somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Clopidogrel: in uno studio di fase I in volontari sani, giovani, di sesso maschile la somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e clopidogrel non determinava un ulteriore prolungamento dei tempi di sanguinamento capillare rispetto a clopidogrel in monoterapia. Inoltre, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ e le misure di coagulazione per l'effetto di dabigatran o l'inibizione dell'aggregazione piastrinica come misura dell'effetto di clopidogrel sono rimaste essenzialmente immutate confrontando il trattamento combinato e i rispettivi mono-trattamenti. Con una dose di carico di 300 mg o 600 mg di clopidogrel, l' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate di circa il 30–40 % (vedere paragrafo 4.4).

ASA: l'effetto della somministrazione concomitante di dabigatran etexilato e ASA sul rischio di sanguinamento è stato studiato in pazienti con fibrillazione atriale in uno studio di fase II nel quale era applicata una co-somministrazione randomizzata di ASA. Sulla base di un'analisi di regressione logistica, la co-somministrazione di ASA e di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno può aumentare il rischio di ogni tipo di sanguinamento dal 12 % al 18 % e 24 % con 81 mg e 325 mg di ASA rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Dai dati raccolti nello studio di fase III RE-LY (vedere paragrafo 5.1), è stato osservato che la co-somministrazione di ASA o di clopidogrel con dabigatran etexilato alla dose di 110 mg o 150 mg due volte al giorno può incrementare il rischio di sanguinamento maggiore (vedere paragrafo 4.4). La maggiore incidenza di episodi di sanguinamento dovuta alla co-somministrazione di ASA o clopidogrel è stata osservata anche con warfarin.

FANS: i FANS somministrati come analgesici a breve durata d'azione nel periodo perioperatorio hanno mostrato di non essere associati ad un aumentato rischio di sanguinamento quando associati a dabigatran etexilato. L'uso cronico di FANS aumentava il rischio di sanguinamento di circa il 50 % sia con dabigatran che con warfarin. Pertanto, a causa del rischio di emorragia, soprattutto con FANS con emivita di eliminazione > 12 ore, si raccomanda la stretta osservazione di segni di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

EBPM: l'uso concomitante di EBPM quali enoxaparina e dabigatran etexilato non è stato valutato in modo specifico. Dopo il passaggio da un trattamento di 3 giorni con 40 mg di enoxaparina somministrati una volta giorno per via s.c., 24 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di enoxaparina l'esposizione a dabigatran era lievemente inferiore rispetto a quella successiva alla somministrazione di dabigatran etexilato da solo (dose singola da 220 mg). È stata osservata una maggiore attività anti-FXa/FIIa dopo la somministrazione di dabigatran etexilato preceduta dal pre-trattamento con enoxaparina rispetto al trattamento con dabigatran etexilato da solo. Si ritiene che ciò sia dovuto ad un effetto trainante del trattamento con enoxaparina ed è considerato non clinicamente rilevante. I risultati di altri test di attività anti-coagulante correlata a dabigatran non erano modificati in modo significativo dal pre-trattamento con enoxaparina.

Interazioni legate al profilo metabolico di dabigatran etexilato e dabigatran

Dabigatran etexilato e dabigatran non sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 e non hanno effetti *in vitro* sugli enzimi umani del citocromo P450. Pertanto non sono attese interazioni con medicinali correlati e dabigatran.

Interazioni del trasportatore

Inibitori della P-gp

Dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp. La somministrazione concomitante con forti inibitori della P-gp (quali amiodarone, verapamil, chinidina, ketoconazolo e claritromicina) è probabile che determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran.

Se non diversamente prescritto in modo specifico, è richiesto uno stretto controllo clinico (ricerca di segni di sanguinamento o anemia) quando dabigatran sia co-somministrato con forti inibitori della P-gp. Un test di coagulazione aiuta ad identificare i pazienti con un maggior rischio di sanguinamento dovuto a un'aumentata esposizione a dabigatran (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Il ketoconazolo somministrato per via sistemica, la ciclosporina, l'itraconazolo e il tacrolimus sono controindicati (vedere paragrafo 4.3). Gli altri inibitori potenti della P-gp (ad es. amiodarone, chinidina o verapamil) devono essere utilizzati con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ketoconazolo: Il ketoconazolo dopo una dose singola di 400 mg ha aumentato i valori totali di $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} di dabigatran rispettivamente del 138 % e del 135 %, e rispettivamente del 153 % e del 149 %, dopo dosi multiple di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno. Il tempo al picco, l'emivita terminale e il tempo medio di permanenza non sono stati alterati dal ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante con ketoconazolo sistemico è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Amiodarone: Quando Pradaxa è stato co-somministrato con una dose singola orale di 600 mg di amiodarone, la quantità e la velocità di assorbimento di amiodarone e del suo metabolita attivo DEA sono rimaste essenzialmente immutate. L' AUC e la C_{max} di dabigatran sono aumentate di circa il 60 % e il 50 % rispettivamente. Il meccanismo dell'interazione non è stato completamente chiarito. Considerando la lunga emivita di amiodarone, la potenziale interazione con il farmaco può perdurare per settimane dopo la sospensione di amiodarone (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a amiodarone, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Chinidina: La chinidina è stata somministrata a dosi di 200 mg ogni 2 ore fino ad una dose totale di 1000 mg. Dabigatran etexilato è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni consecutivi, al terzo giorno con o senza chinidina. L' $AUC_{\tau,ss}$ e la $C_{max,ss}$ di dabigatran erano aumentate rispettivamente in media del 53 % e del 56 %, con la somministrazione concomitante di chinidina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a chinidina, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Verapamil: Quando dabigatran etexilato (150 mg) è stato co-somministrato con verapamil per via orale, la C_{max} e l' AUC di dabigatran aumentavano, ma le dimensioni di questo cambiamento variavano in funzione del tempo di somministrazione e della formulazione di verapamil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'aumento massimo di esposizione a dabigatran è stato osservato con la prima dose di una formulazione a rilascio immediato di verapamil, somministrata un'ora prima dell'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 180 % e dell' AUC di circa il 150 %). L'effetto era progressivamente diminuito con la somministrazione di una formulazione a rilascio prolungato (aumento della C_{max} di circa il 90 % e dell' AUC di circa il 70 %) o con la somministrazione di dosi multiple di verapamil (aumento della C_{max} di circa il 60 % e aumento dell' AUC di circa il 50 %).

Per i pazienti trattati con dabigatran etexilato e verapamil, la dose di Pradaxa deve essere ridotta a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda un attento controllo clinico quando dabigatran etexilato è associato a verapamil, particolarmente quando si verifichi un sanguinamento e con maggiore attenzione nel caso di pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Non è stata osservata un'interazione significativa quando verapamil è stato somministrato 2 ore dopo l'assunzione di dabigatran etexilato (aumento della C_{max} di circa il 10 % e aumento dell' AUC di circa il 20 %). Ciò è spiegato dall'assorbimento completo di dabigatran dopo 2 ore (vedere paragrafo 4.4).

Claritromicina: Quando la claritromicina (500 mg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione a dabigatran etexilato in volontari sani, è stato osservato un aumento dell' AUC di circa il 19 % e della C_{max} di circa il 15 % senza alcuna conseguenza sulla sicurezza clinica. Tuttavia, nei pazienti in trattamento con dabigatran, non può essere esclusa un'interazione clinicamente significativa quando associato a claritromicina. Pertanto, deve essere effettuato un attento controllo quando dabigatran etexilato è associato alla claritromicina e particolarmente in caso di sanguinamento, soprattutto in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

I seguenti potenti inibitori della P-gp non sono stati studiati clinicamente, ma sulla base dei dati in vitro è atteso un effetto simile a quello del ketoconazolo:

Itraconazolo, tacrolimus e ciclosporina, che sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

Non sono disponibili né dati clinici né dati in vitro per posaconazolo, il cui uso in associazione a Pradaxa non è raccomandato. Riguardo alla co-somministrazione di Pradaxa e dronedarone sono disponibili dati clinici insufficienti e la loro associazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Induttori della P-gp

La somministrazione concomitante di un induttore della P-gp (quale rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoina) può ridurre le concentrazioni di dabigatran e deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Rifampicina: La pre-somministrazione dell'induttore rifampicina ad una dose di 600 mg una volta al giorno per 7 giorni ha ridotto il picco totale di dabigatran e l'esposizione totale rispettivamente del 65,5 % e del 67 %. L'effetto induttore era diminuito determinando un'esposizione a dabigatran vicina

al valore di riferimento entro il settimo giorno successivo alla sospensione del trattamento con rifampicina. Dopo ulteriori 7 giorni non sono stati osservati incrementi della biodisponibilità.

Altre sostanze che influiscono sulla P-gp

Gli inibitori della proteasi quali ritonavir e le sue associazioni con altri inibitori della proteasi influiscono sulla P-gp (sia come inibitori che come induttori). Poiché non sono stati studiati non sono raccomandati per il trattamento concomitante con Pradaxa.

Substrato della P-gp

Digossina: In uno studio condotto su 24 pazienti sani, quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a digossina non sono state osservate né modifiche sulla digossina né alterazioni cliniche significative dell'esposizione a dabigatran.

pH gastrico

Pantoprazolo: Quando Pradaxa è stato somministrato in associazione a pantoprazolo, è stata osservata una riduzione di circa il 30 % dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica – tempo di dabigatran. Pantoprazolo ed altri inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati co-somministrati con Pradaxa negli studi clinici e il trattamento concomitante con PPI non ha manifestato di ridurre l'efficacia di Pradaxa.

Ranitidina: La somministrazione di ranitidina con Pradaxa non ha effetti clinicamente rilevanti sull'assorbimento di dabigatran.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Pradaxa in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con dabigatran etexilato. Pradaxa non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non quando chiaramente necessario.

Allattamento

Non vi sono dati clinici riguardanti gli effetti di dabigatran sui lattanti durante l'allattamento. L'allattamento deve essere sospeso durante il trattamento con Pradaxa.

Fertilità:

Non sono disponibili dati nell'uomo.

Negli studi condotti sugli animali è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile in forma di diminuzione degli impianti e aumento di perdite pre-impianto ad una dose di 70 mg/kg (esposizione plasmatica 5 volte superiore rispetto a quella dei pazienti). Non sono stati osservati altri effetti sulla fertilità femminile. Non è stata riscontrata alcuna influenza sulla fertilità maschile. A dosi tossiche per le madri (esposizione plasmatica da 5 a 10 volte superiore rispetto a quella dei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità embrionaria con aumento delle modificazioni fetali. Negli studi pre e post-natali è stato osservato un aumento della mortalità

fetale a dosi che erano tossiche per le madri (una dose corrispondente ad un'esposizione plasmatica 4 volte superiore rispetto a quella dei pazienti).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nello studio principale che investigava la prevenzione dell'ictus e della ES in pazienti con fibrillazione atriale, un totale di 12.091 pazienti è stato randomizzato a dabigatran etexilato. Di questi 6.059 sono stati trattati con 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, mentre 5.983 hanno ricevuto dosi di 110 mg due volte al giorno.

In totale il 22 % dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e della ES (trattamento a lungo termine fino a 3 anni) hanno manifestato reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono i sanguinamenti che si sono verificati in un totale di circa il 16,5 % dei pazienti con fibrillazione atriale trattati per la prevenzione dell'ictus e della ES.

Sebbene sia avvenuto con bassa frequenza negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, porre in pericolo la vita o perfino portare a morte.

Reazioni avverse

La tabella 3 mostra le reazioni avverse identificate nel programma di studi di prevenzione di ictus tromboembolico e ES in pazienti con fibrillazione atriale ordinate per SOC e frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\geq 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

SOC / Termini preferiti	Prevenzione di ictus e ES in pazienti con fibrillazione atriale	
	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti trattati	5.983	6.059
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia	Comune	Comune
Calo dell'emoglobina	Non comune	Non comune
Trombocitopenia	Non comune	Non comune
Calo dell'ematocrito	Raro	Raro
Disturbi del sistema immunitario		
Ipersensibilità al medicinale	Non comune	Non comune
Rash cutaneo	Non comune	Non comune
Prurito	Non comune	Non comune
Orticaria	Raro	Raro
Broncospasmo	Non nota	Molto raro
Patologie del sistema nervoso		
Emorragia intracranica	Non comune	Non comune
Patologie vascolari		
Ematoma	Non comune	Non comune
Emorragia	Non comune	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		

Epistassi	Comune	Comune
Emottisi	Non comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		
Emorragia gastrointestinale	Comune	Comune
Dolore addominale	Comune	Comune
Diarrea	Comune	Comune
Dispepsia	Comune	Comune
Nausea	Comune	Comune
Emorragia rettale	Non comune	Non comune
Emorragia emorroidale	Non comune	Non comune
Ulcera gastrointestinale	Non comune	Non comune
Gastroesofagite	Non comune	Non comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	Non comune
Vomito	Non comune	Non comune
Disfagia	Non comune	Non comune
Patologie epatobiliari		
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune	Non comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune	Non comune
Funzionalità epatica alterata / Test di funzionalità epatica alterati	Non comune	Non comune
Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
Iperbilirubinemia	Raro	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Emorragia cutanea	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Emartrosi	Raro	Raro
Patologie renali e urinarie		
Emorragia genitourologica	Non comune	Non comune
Ematuria	Non comune	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Emorragia al sito di iniezione	Raro	Raro
Emorragia al sito di inserzione del catetere	Raro	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		
Emorragia al sito di incisione	Raro	Raro

Sanguinamento

La tabella 4 mostra gli eventi di sanguinamento suddivisi da maggiori a qualsiasi, riscontrati nello studio principale che valutava la prevenzione di ictus e ES in pazienti con fibrillazione atriale.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.067	6.022
Sanguinamento maggiore	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Sanguinamento intracranico	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Sanguinamento GI	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Sanguinamento fatale	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Sanguinamento minore	1.566 (13,16 %)	1.787 (14,85 %)	1.931 (16,37 %)
Qualsiasi sanguinamento	1.754 (14,74 %)	1.993 (16,56 %)	2.166 (18,37 %)

Il sanguinamento maggiore è stato definito dalla rispondenza ad uno o più dei seguenti criteri:

Sanguinamento associato ad una riduzione dell'emoglobina di almeno 20 g/l o che ha richiesto una trasfusione di almeno 2 unità di eritrociti o di sangue intero.

Sanguinamento sintomatico in un'area o organo critici: intraoculare, intracranica, intraspinale o intramuscolare con sindrome compartimentale, sanguinamento retroperitoneale, sanguinamento intra-articolare o sanguinamento pericardico.

I sanguinamenti maggiori sono stati classificati come pericolosi per la vita del paziente se rispondenti ad uno o più dei seguenti criteri:

Sanguinamento fatale, sanguinamento intracranico sintomatico; riduzione dell'emoglobina di almeno 50 g/l; trasfusione di almeno 4 unità di eritrociti o di sangue intero; sanguinamento associato ad ipotensione che abbia richiesto l'uso di agenti inotropi somministrati per via endovenosa; sanguinamento che abbia richiesto un intervento chirurgico.

I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno o 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti pericolosi per la vita e sanguinamenti intracranici rispetto ai soggetti trattati con warfarin [$p < 0,05$]. Entrambe le dosi di dabigatran etexilato mostravano anche un'incidenza di sanguinamento totale inferiore in modo statisticamente significativo. I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente minore di sanguinamenti maggiori rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 0,80 [$p < 0,0026$]). I soggetti randomizzati a dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno erano esposti a un rischio significativamente maggiore di sanguinamenti GI rispetto ai soggetti trattati con warfarin (hazard ratio 1,47 [$p < 0,0008$]). Questi effetti sono stati riscontrati principalmente in pazienti di età ≥ 75 anni.

I benefici clinici di dabigatran etexilato riguardo alla prevenzione dell'ictus e della ES e alla riduzione del rischio di ICH rispetto a warfarin si mantengono nei vari sottogruppi individuali, ad es. insufficienza renale, età, uso concomitante di medicinali quali agenti anti-aggreganti o inibitori della P-gp. Mentre certi sottogruppi di pazienti sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamento maggiore quando trattati con un anti-coagulante, il rischio di sanguinamento in eccesso per dabigatran etexilato è dovuto al sanguinamento GI, tipicamente riscontrato entro i primi 3-6 mesi successivi all'inizio della terapia.

Infarto miocardico

Nello studio RE-LY, in confronto a warfarin l'incidenza annuale di infarto miocardico per dabigatran etexilato era aumentata dal 0,64 % (warfarin) all'0,82 % (dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno) / 0,81 % (dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno) (vedere paragrafo 5.1).

4.9 Sovradosaggio

Dosi di dabigatran etexilato superiori a quelle raccomandate espongono il paziente ad un aumentato rischio di sanguinamento.

In caso di sospetto di sovradosaggio, i test di coagulazione possono aiutare a determinare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il test calibrato quantitativo del dTT o misurazioni ripetute del dTT consentono di prevedere entro quando saranno raggiunti certi livelli di dabigatran (vedere paragrafo 5.1) anche nel caso in cui siano state intraprese altre misure ad es. la dialisi.

L'eccessiva attività anticoagulante può richiedere l'interruzione del trattamento con Pradaxa. Non esiste un antidoto specifico per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche il trattamento deve essere sospeso e la causa del sanguinamento indagata. Poiché dabigatran è escreto soprattutto per via renale, deve essere mantenuta un'adeguata diuresi. Deve essere intrapreso un appropriato trattamento di sostegno quale l'emostasi chirurgica e il ripristino del volume ematico, a discrezione del medico.

Poiché il legame con le proteine è basso, dabigatran può essere dializzato; l'esperienza clinica che dimostri l'utilità di questo approccio negli studi clinici è limitata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori diretti della trombina, codice ATC: B01AE07

Dabigatran etexilato è un profarmaco di piccole dimensioni molecolari che non esercita alcuna attività farmacologica. Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente assorbito e convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato. Dabigatran è un potente inibitore diretto, competitivo, reversibile della trombina ed è il principio attivo principale che si ritrova nel plasma.

Poiché la trombina (proteasi della serina) consente la conversione del fibrinogeno in fibrina nella cascata della coagulazione, la sua inibizione previene la formazione di trombi. Dabigatran inibisce la trombina libera, la trombina legata a fibrina e l'aggregazione delle piastrine indotta dalla trombina.

Studi effettuati sugli animali *in-vivo* e *ex-vivo* hanno dimostrato l'efficacia antitrombotica e l'attività anticoagulante di dabigatran dopo somministrazione endovenosa e di dabigatran etexilato dopo somministrazione orale in vari modelli animali di trombosi.

Esiste una chiara correlazione tra la concentrazione plasmatica di dabigatran e l'entità dell'effetto anticoagulante, sulla base dei dati degli studi di fase II.

Allo stato stazionario la media geometrica della concentrazione plasmatica di dabigatran al tempo di picco, misurata circa 2 ore dopo la somministrazione di 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, era di 175 ng/ml, con un intervallo pari a 117-275 ng/ml (25°-75° percentile). La media geometrica della concentrazione di dabigatran al tempo di valle, misurata al mattino alla fine dell'intervallo di somministrazione (cioè 12 ore dopo la dose serale di 150 mg di dabigatran), era mediamente di 91,0 ng/ml, con un intervallo pari a 61,0-143 ng/ml (25°-75° percentile).

Se si utilizza il test del tempo di trombina per dabigatran, concentrazioni di dabigatran superiori a 200 ng/ml, misurate al tempo di valle dopo la somministrazione di 150 mg due volte in un giorno (10-16 ore dopo la dose precedente), sono associate ad un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

L'evidenza clinica dell'efficacia di dabigatran etexilato è derivata dallo studio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) uno studio multi-centrico, internazionale,

randomizzato, a gruppi paralleli che ha confrontato due dosi di dabigatran etexilato somministrato in cieco (110 mg e 150 mg due volte al giorno) rispetto a warfarin in aperto, in pazienti con fibrillazione atriale e a rischio da moderato a elevato di ictus e ES. L'obiettivo primario dello studio era determinare se dabigatran etexilato era non inferiore a warfarin nel ridurre il tasso dell'endpoint composito di ictus e ES. È stata valutata anche la superiorità statistica.

Nello studio RE-LY, sono stati randomizzati un totale di 18.113 pazienti, con un'età media di 71,5 anni e un punteggio CHADS₂ medio di 2,1. La popolazione di pazienti era composta al 64 % da uomini, al 70 % da caucasici e al 16 % da asiatici. Per i pazienti randomizzati a warfarin, la percentuale media del tempo nell'intervallo terapeutico (TTR) (INR 2–3) era del 64,4 % (TTR mediano 67 %).

Lo studio RE-LY ha dimostrato che dabigatran etexilato, a una dose di 110 mg due volte al giorno, è non inferiore a warfarin nella prevenzione dell'ictus e dell'ES in soggetti con fibrillazione atriale, con un rischio ridotto di ICH, sanguinamento totale e sanguinamento maggiore. La dose di 150 mg due volte al giorno, riduce in modo significativo il rischio di ictus ischemico e emorragico, morte vascolare, ICH e sanguinamento totale rispetto a warfarin. L'incidenza del sanguinamento maggiore con questa dose era comparabile a warfarin. L'incidenza dell'infarto miocardico era lievemente aumentata con dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno e 150 mg due volte al giorno rispetto a warfarin (rispettivamente rischio relativo 1,29; p=0,929 e rischio relativo 1,27; p=0,1240). Con un migliore monitoraggio dell'INR i benefici osservati con dabigatran etexilato rispetto a warfarin diminuiscono.

Le tabelle 5–7 mostrano i dettagli dei risultati chiave nella popolazione complessiva:

Tabella 5: Analisi dell'incidenza di ictus o ES (endpoint primario) durante il periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus e/o ES			
Incidenza (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Rischio relativo rispetto a warfarin (95 % IC)	0,90 (0,74, 1,10)	0,65 (0,52, 0,81)	
valore di p per superiorità	p = 0,2943	p = 0,0001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 6: Analisi dell'incidenza di ictus ischemico o emorragico durante periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Ictus			
Incidenza (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,91 (0,74, 1,12)	0,64 (0,51, 0,81)	
valore di p	0,3828	0,0001	
ES			
Incidenza (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,71 (0,37, 1,38)	0,61 (0,30, 1,21)	
valore di p	0,3099	0,1582	
Ictus ischemico			
Incidenza (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	1,13 (0,89, 1,42)	0,75 (0,58, 0,97)	
valore di p	0,3139	0,0296	
Ictus emorragico			
Incidenza (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,31 (0,17, 0,56)	0,26 (0,14, 0,49)	
valore di p	< 0,001	< 0,001	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Tabella 7: Analisi dell'incidenza di mortalità per tutte le cause della mortalità cardiovascolare durante periodo dello studio RE-LY.

	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno	Warfarin
Soggetti randomizzati	6.015	6.076	6.022
Mortalità per tutte le cause			
Incidenza (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,91 (0,80, 1,03)	0,88 (0,77, 1,00)	
valore di p	0,1308	0,0517	
Mortalità vascolare			
Incidenza (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Rischio relativo vs. warfarin (95 % IC)	0,90 (0,77, 1,06)	0,85 (0,72, 0,99)	
valore di p	0,2081	0,0430	

la % si riferisce all'incidenza annuale dell'evento

Le tabelle 8–9 mostrano i risultati di efficacia primaria e l'endpoint di sicurezza nelle sotto-popolazioni di maggiore rilevanza:

Per l'endpoint primario, ictus e ES, non sono stati individuati sottogruppi (cioè età, peso, genere, funzionalità renale, etnia, ecc.) con un diverso rapporto di rischio rispetto a warfarin.

Tabella 8: Rischio relativo e 95 % IC di ictus/ES per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	1,10 (0,64, 1,87)	0,51 (0,26, 0,98)
65 ≤ e < 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)
CLCr (ml/min)		
30 ≤ e < 50	0,89 (0,61, 1,31)	0,47 (0,30, 0,74)
50 ≤ e < 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)

Per l'endpoint primario di sicurezza sanguinamento maggiore, si è verificata un'interazione tra gli effetti del trattamento e l'età. Il rischio relativo di sanguinamento aumentava con l'età, con dabigatran rispetto a warfarin. Il rischio relativo era superiore in pazienti ≥ 75 anni. Non c'era interazione significativa con gli effetti del trattamento nei sottogruppi della funzionalità renale e del punteggio CHADS₂.

Tabella 9: Rischio relativo e 95 % IC di sanguinamenti maggiori per sottogruppi

Endpoint	Dabigatran etexilato 110 mg due volte al giorno vs. warfarin	Dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno vs. warfarin
Età (anni)		
< 65	0,33 (0,19, 0,59)	0,36 (0,21, 0,62)
65 ≤ e < 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)
CLCr (ml/min)		
30 ≤ e < 50	1,00 (0,77, 1,29)	0,94 (0,72, 1,21)
50 ≤ e < 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)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pradaxa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di episodi tromboembolici nella indicazione autorizzata.

Origine etnica

Non sono state riscontrate differenze interetniche clinicamente significative fra cucasici, afro-americi, ispanici, giapponesi o cinesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, dabigatran etexilato è rapidamente e completamente convertito in dabigatran, che è la forma attiva nel plasma. La scissione del profarmaco dabigatran etexilato per idrolisi catalizzata da esterasi al principio attivo dabigatran è la reazione metabolica predominante. La biodisponibilità assoluta di dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è pari a circa il 6,5 %. Dopo somministrazione orale di Pradaxa a volontari sani, il profilo farmacocinetico di dabigatran nel plasma è caratterizzato da un rapido aumento delle concentrazioni plasmatiche con C_{max} raggiunta in 0,5 – 2,0 ore dopo l'assunzione.

Assorbimento

Uno studio che valutava l'assorbimento post-operatorio di dabigatran etexilato, 1-3 ore dopo l'intervento, ha dimostrato un assorbimento relativamente lento rispetto a quello riscontrato nei volontari sani, dimostrando un profilo concentrazione plasmatica-tempo senza elevati picchi di concentrazioni plasmatiche. Le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 6 ore dopo la somministrazione in un periodo post-operatorio a causa di fattori quali anestesia, paresi intestinale ed effetti chirurgici, indipendentemente dalla formulazione orale del medicinale. In un ulteriore studio è stato dimostrato che un assorbimento lento e ritardato si manifesta solitamente solo il giorno dell'intervento. Nei giorni successivi l'assorbimento di dabigatran è rapido con concentrazioni plasmatiche al picco raggiunte 2 ore dopo la somministrazione del medicinale.

Il cibo non altera la biodisponibilità di dabigatran etexilato, ma ritarda di 2 ore il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica al picco.

Quando i pellet sono assunti privi della capsula di HPMC (idrossipropilmetilcellulosa), la biodisponibilità orale può aumentare del 75 % rispetto alla formulazione di riferimento con la capsula. Quindi l'integrità delle capsule di HPMC deve sempre essere preservata durante l'uso clinico per evitare un aumento non intenzionale della biodisponibilità di dabigatran etexilato. Perciò i pazienti devono essere avvisati di non aprire le capsule e di non assumerne il solo contenuto (per es. sparso sul cibo o versato in una bevanda) (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

È stato osservato un basso legame (34–35 %), indipendente dalla concentrazione, di dabigatran alle proteine plasmatiche umane. Il volume di distribuzione di dabigatran pari a 60 – 70 l supera il volume dei fluidi corporei totali indicando moderata distribuzione tissutale di dabigatran.

La C_{max} e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo erano proporzionali alla dose. Le concentrazioni plasmatiche di dabigatran hanno mostrato un calo bi-esponenziale con un'emivita media terminale di 11 ore nei soggetti sani, anziani. Dopo dosi multiple è stata osservata un'emivita terminale di circa 12 – 14 ore. L'emivita era indipendente dalla dose. L'emivita è prolungata se la funzionalità renale è compromessa come mostrato nella tabella 10.

Metabolismo ed eliminazione

Metabolismo ed escrezione di dabigatran sono stati studiati a seguito di somministrazione di una dose singola di dabigatran radioattivo per via endovenosa a soggetti maschi sani. Dopo una dose endovenosa, la radioattività derivata da dabigatran era eliminata principalmente con le urine (85 %). L'escrezione fecale era stimata essere il 6 % della dose somministrata. Il recupero della radioattività totale era compreso fra 88 e 94 % della dose somministrata entro 168 ore dalla somministrazione. Dabigatran è soggetto a coniugazione con la formazione di acilglucuronidi farmacologicamente attivi. Esistono quattro isomeri posizionali 1-O, 2-O, 3-O, 4-O degli acilglucuronidi ciascuno stimato per meno del 10 % del dabigatran totale nel plasma. Tracce di altri metaboliti sono rilevabili solo con metodi analitici altamente sensibili. Dabigatran è eliminato principalmente in forma immodificata con le urine, ad una velocità di circa 100 ml/min corrispondente alla velocità di filtrazione glomerulare.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Negli studi di fase I l'esposizione (AUC) a dabigatran dopo somministrazione orale di Pradaxa è approssimativamente 2,7 volte maggiore nei volontari con insufficienza renale moderata (CLCr compresa tra 30 e 50 ml/min) rispetto a quelli senza insufficienza renale.

In un ristretto numero di volontari con grave insufficienza renale (CLCr 10 – 30 ml/min), l'esposizione (AUC) a dabigatran era approssimativamente 6 volte maggiore e l'emivita circa 2 volte più lunga di quella osservata in una popolazione senza insufficienza renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Tabella 10: Emivita di dabigatran totale in soggetti sani ed in soggetti con funzionalità renale compromessa.

velocità di filtrazione glomerulare (CLCr) [ml/min]	gMedia (gCV %; intervallo) emivita [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)

La CLCr mediana nello studio RE-LY era di 68,4 ml/min. Quasi la metà (45,8 %) dei pazienti di RE-LY avevano una CLCr > 50 –< 80 ml/min. I pazienti con compromissione renale moderata (CLCr tra 30 – 50 ml/min) avevano in media concentrazioni plasmatiche di dabigatran, pre- e post-dose, rispettivamente superiori di 2,29 volte e di 1,81 volte, rispetto ai pazienti senza compromissione renale (CLCr ≥ 80 ml/min).

Pazienti anziani

Studi specifici di farmacocinetica di fase I condotti in soggetti anziani mostravano un aumento dal 40 al 60 % dell'AUC e di più del 25 % della C_{max} rispetto ai soggetti giovani.

L'effetto dell'età sull'esposizione a dabigatran è stato confermato nello studio RE-LY con una concentrazione al tempo di valle superiore di circa il 31 % nei soggetti di età ≥ 75 anni e con una concentrazione al tempo di valle inferiore di circa il 22 % nei soggetti di età < 65 anni rispetto ai soggetti di età compresa tra i 65 e i 75 anni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Non è stata rilevata alcuna alterazione dell'esposizione a dabigatran in 12 soggetti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B) rispetto a 12 soggetti di controllo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Peso corporeo

Le concentrazioni di dabigatran al tempo di valle erano più basse di circa il 20 % nei pazienti con peso corporeo > 100 kg rispetto ai pazienti con peso corporeo compreso tra 50 e 100 kg. La maggior parte dei pazienti (80,8 %) aveva peso corporeo ≥ 50 kg e < 100 kg senza alcuna chiara differenza rilevabile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I dati disponibili in pazienti di peso ≤ 50 kg sono limitati.

Genere

L'esposizione al principio attivo negli studi di prevenzione primaria degli episodi di TEV era circa dal 40 % al 50 % superiore nelle pazienti di sesso femminile e non è raccomandato un aggiustamento della dose. Nelle pazienti di sesso femminile con fibrillazione atriale l'esposizione al principio attivo è stata del 30 % superiore rispetto ai pazienti di sesso maschile sia al tempo di valle che dopo somministrazione della dose. Non è raccomandato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Origine etnica

Non sono state osservate rilevanti differenze interetniche tra pazienti caucasici, afro-americani, ispanici, giapponesi o cinesi riguardanti la farmacocinetica e la farmacodinamica di dabigatran.

Interazioni farmacocinetiche

Il pro-farmaco dabigatran etexilato è un substrato del trasportatore d'efflusso P-gp, ma non dabigatran. Per questo motivo sono state studiate le terapie concomitanti con inibitori del trasportatore P-gp (amiodarone, verapamil, claritromicina, chinidina e ketoconazolo) e con induttori (rifampicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Gli studi di interazione in vitro non hanno mostrato alcuna inibizione o induzione dei principali isoenzimi del citocromo P450. Ciò è stato confermato dagli studi in vivo effettuati su volontari sani, in cui non è stata evidenziata alcuna interazione tra questo trattamento ed i seguenti principi attivi: atorvastatina (CYP3A4), digossina (interazione con il trasportatore P-gp) e diclofenac (CYP2C9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati degli studi non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta e genotossicità.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta erano dovuti all'effetto farmacodinamico amplificato di dabigatran.

È stato osservato un effetto sulla fertilità femminile nella forma di diminuzione degli impianti ed aumento della perdita pre-impianto a dosi di 70 mg/kg (5 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti). A dosi tossiche per la madre (da 5 a 10 volte il livello di esposizione plasmatica nei pazienti), nei ratti e nei conigli è stato osservato un calo del peso corporeo del feto e della vitalità con un aumento delle variazioni fetali. In uno studio pre- e post-natale, è stato osservato un aumento della mortalità fetale a dosi tossiche per la madre (dose corrispondente a un livello di esposizione plasmatica 4 volte superiore a quello osservato nei pazienti).

Negli studi di tossicità della durata della intera vita nei ratti e nei topi, non c'era evidenza di un potenziale tumorigeno di dabigatran fino a una dose massima di 200 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

- Acido tartarico
- Gomma arabica
- Ipromellosa
- Dimeticone 350
- Talco
- Idrossipropilcellulosa

Capsula

- Carragenina
- Potassio Cloruro
- Titanio Diossido
- Indigo Carminio (E132)
- Giallo tramonto (E110)
- Ipromellosa
- Acqua depurata

Inchiostro nero per stampa

- Gommalacca
- Alcool N-butilico

- Alcool isopropilico
- Etanolo denaturato industriale
- Ferro ossido nero (E172)
- Acqua depurata
- Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister e flacone: 2 anni

Una volta aperto il flacone, il prodotto medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni contenenti 1, 3 o 6 blister strip di alluminio, divisibili per dose singola (10 x 1, 30 x 1, 60 x 1) e confezioni multiple contenenti 3 confezioni da 60 x 1 capsule (180 capsule rigide). Il blister consiste in uno strato superiore di alluminio rivestito da copolimeri acrilati di polivinilclouro-polivinilacetato (PVCAC acrilati) a contatto con il prodotto e in uno strato inferiore di alluminio rivestito da polivinilcloruro (PVC) a contatto con il prodotto.

Flacone di polipropilene con tappo a vite contenente 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando si utilizza Pradaxa confezionato in blister, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- La capsula rigida deve essere estratta dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- La capsula rigida non deve essere spinta attraverso il blister.
- Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre una capsula rigida.

Quando si utilizzano le capsule confezionate in flacone, devono essere osservate le seguenti istruzioni:

- Il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Il titolare della autorizzazione alla immissione in commercio fornirà il materiale educativo per ogni indicazione terapeutica, destinandolo a tutti i medici che si prevede prescrivano/usino Pradaxa. Questo materiale educativo ha la finalità di aumentare la consapevolezza in merito al rischio potenziale di sanguinamento durante il trattamento con Pradaxa e di fornire indicazioni su come gestire tale rischio.

Il titolare della autorizzazione alla immissione in commercio condivide con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educativo, come pure un piano comunicazionale, prima di distribuire il materiale stesso. Il materiale educativo deve essere pronto per la distribuzione, per entrambe le indicazioni terapeutiche, prima del lancio negli stati membri della nuova indicazione (prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio).

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Guida per il prescrittore
- Scheda di allerta medica del paziente

La Guida per il prescrittore deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Dettagli sulle popolazioni di pazienti potenzialmente esposti ad un maggior rischio di sanguinamento
- Raccomandazioni sulla riduzione del dosaggio nelle popolazioni a rischio
- Gestione del sovradosaggio
- Utilizzo di test di coagulazione e interpretazione dei loro risultati
- Consegna della Scheda di allerta medica del paziente a tutti i pazienti e loro sensibilizzazione sui seguenti aspetti:
 - Segni o sintomi di sanguinamento e quando sia necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
 - Importanza della aderenza al trattamento
 - Necessità di portare sempre con sé la Scheda di allerta medica del paziente
 - Necessità di informare gli operatori sanitari sul trattamento in corso con Pradaxa nel caso di qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva.

La Scheda di allerta medica del paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Segni o sintomi di sanguinamento e quando sia necessario rivolgersi ad un operatore sanitario
- Importanza della aderenza al trattamento
- Necessità di portare sempre con sé la Scheda di allerta medica del paziente
- Necessità di informare gli operatori sanitari sul trattamento in corso con Pradaxa nel caso di qualsiasi intervento chirurgico o procedura invasiva.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 01 datata 11 gennaio 2007 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere un impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- Su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER BLISTER per 75 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pradaxa 75 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 capsule rigide
30 x 1 capsule rigide
60 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 75 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER BLISTER per 110 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pradaxa 110 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 capsule rigide
30 x 1 capsule rigide
60 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE MULTIPLA DA 180 (3 CONFEZIONI DA 60 CAPSULE RIGIDE) - SENZA BLUE BOX - CAPSULE RIGIDE DA 110 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 180 (3 CONFEZIONI DA 60 CAPSULE RIGIDE) AVVOLTA IN FOGLIO TRASPARENTE - CON BLUE BOX - CAPSULE RIGIDE DA 110 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla contenente 3 confezioni ciascuna da 60 x 1 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 110 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER BLISTER per 150 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pradaxa 150 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 capsule rigide
30 x 1 capsule rigide
60 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X
EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE MULTIPLA DA 180 (3 CONFEZIONI DA 60 CAPSULE RIGIDE) - SENZA BLUE BOX - CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 x 1 capsule rigide. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 180 (3 CONFEZIONI DA 60 CAPSULE RIGIDE) AVVOLTA IN FOGLIO TRASPARENTE - CON BLUE BOX - CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla contenente 3 confezioni ciascuna da 60 x 1 capsule.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 150 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 75 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

 Sollevare

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER 110 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

 Sollevare

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

 Sollevare

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO E ETICHETTA PER FLACONE per 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 75 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto il flacone, il prodotto deve essere utilizzato entro 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 75 mg (solo relativo all'astuccio, non pertinente per l'etichetta)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO E ETICHETTA PER FLACONE per 110 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 110 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 110 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto il flacone, il prodotto deve essere utilizzato entro 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per tenerlo proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 110 mg (solo relativo all'astuccio, non pertinente per l'etichetta)

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO E ETICHETTA PER FLACONE per 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pradaxa 150 mg capsule rigide
Dabigatran etexilato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di dabigatran etexilato (come mesilato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene giallo tramonto (E 110) (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non masticare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto il flacone, il prodotto deve essere utilizzato entro 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo alla normativa locale vigente

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/442/00X

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pradaxa 150 mg (solo relativo all'astuccio, non pertinente per l'etichetta)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pradaxa 75 mg capsule rigide dabigatran etexilato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pradaxa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Pradaxa
3. Come prendere Pradaxa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pradaxa
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PRADAXA E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Pradaxa

Pradaxa è un medicinale che contiene il principio attivo dabigatran etexilato. Esso blocca l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione dei coaguli del sangue.

A che cosa serve Pradaxa

Pradaxa è utilizzato per la prevenzione della formazione di coaguli del sangue nelle vene a seguito di interventi di chirurgia per sostituzione del ginocchio o dell'anca.

2. PRIMA DI PRENDERE PRADAXA

Non prenda Pradaxa

- se è allergico (ipersensibile) a dabigatran etexilato, dabigatran o uno qualsiasi degli eccipienti di Pradaxa.
- se la sua funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.
- se ha lesioni a un organo che aumentano il rischio di grave sanguinamento.
- se ha un' aumentata tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se ha una funzionalità del fegato gravemente ridotta o una malattia del fegato che possa in qualche modo causare la morte.
- se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- se sta assumendo ciclosporina o tacrolimus, medicinali per la prevenzione di episodi di rigetto dopo trapianto d'organo.

Faccia particolare attenzione con Pradaxa

Informi il medico se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare una di quelle incluse nel seguente elenco:

- se soffre di malattia del fegato, associata ad alterazioni degli esami del sangue, l'uso di Pradaxa non è raccomandato.
- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento come potrebbe essere nel caso delle seguenti situazioni:
 - se ha avuto un recente sanguinamento.
 - se è stato sottoposto a biopsia (rimozione chirurgica di tessuto) nel mese precedente.
 - se ha riportato gravi lesioni (ad es. frattura ossea, lesione alla testa o qualsiasi lesione che abbia richiesto un intervento chirurgico).
 - se soffre di infiammazione dell'esofago o dello stomaco.
 - se ha problemi di reflusso del succo gastrico nell'esofago.
 - se ha assunto medicinali che possano aumentare il rischio di sanguinamento.
 - se sta assumendo medicinali antinfiammatori.
 - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
 - se la sua funzionalità renale è moderatamente compromessa.
 - se ha più di 75 anni.
 - se pesa 50 kg o meno.
- se ha avuto o è a rischio di sviluppare un attacco cardiaco.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico pianificato. Sarà necessario sospendere Pradaxa temporaneamente a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento durante e poco dopo l'operazione. Se possibile Pradaxa deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'operazione. Nei pazienti con un maggior rischio di sanguinamento il medico può decidere di sospendere il trattamento prima.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico non previsto. Se possibile, l'intervento deve essere rimandato a 12 ore dopo l'ultima dose di Pradaxa. Se l'intervento non può essere rimandato, può verificarsi un aumentato rischio di sanguinamento. Il medico valuterà il rischio di sanguinamento e l'urgenza dell'intervento.
- se ha un tubicino (catetere) inserito nella schiena:
un tubicino può essere inserito nella schiena, ad es. per somministrare anestetici o medicinali antidolorifici, durante o dopo l'intervento chirurgico. Se le viene somministrato Pradaxa dopo la rimozione di un catetere, il medico la controllerà regolarmente.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Pradaxa non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

Assunzione di Pradaxa con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Ad esempio:

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, eparina, clopidogrel, prasugrel, rivaroxaban)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. aspirina)
- Erba di S. Giovanni, medicinale a base di erbe per la cura della depressione
- Rifampicina o claritromicina, due antibiotici
- Medicinali per trattare il battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil)

Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 150 mg assunti una volta al giorno come 2 capsule da 75 mg, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare. Pradaxa e questi medicinali devono essere assunti insieme.

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil e la funzionalità dei suoi reni è diminuita di più della metà, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 75 mg perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

- Medicinali per trattare le infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo) a meno che non siano solo applicati sulla pelle
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- Medicinali anti-virali per l'AIDS (ad es. ritonavir)
- Medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

Gravidanza e allattamento

Gli effetti di Pradaxa sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere Pradaxa se è in gravidanza a meno che il medico non la informi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Pradaxa.

Non deve allattare durante il trattamento con Pradaxa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Pradaxa sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari non è noto. Il medico le dirà quando può riprendere a guidare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pradaxa

Pradaxa capsule rigide contiene un colorante noto con il nome di giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

3. COME PRENDERE PRADAXA

Prenda sempre Pradaxa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose generalmente raccomandata di Pradaxa è 220 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 110 mg).

Se la funzionalità dei suoi reni è ridotta di più della metà o se ha 75 anni o più, la dose raccomandata è 150 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, la dose raccomandata è 150 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil e la funzionalità dei suoi reni è diminuita di più della metà, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 75 mg perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

Dopo intervento di sostituzione del ginocchio

Deve iniziare il trattamento con Pradaxa entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. Successivamente due capsule, una volta al giorno, per un totale di 10 giorni.

Dopo intervento di sostituzione dell'anca

Deve iniziare il trattamento con Pradaxa entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. Successivamente due capsule, una volta al giorno, per un totale di 28–35 giorni.

Per entrambi gli interventi, il trattamento non deve essere iniziato in caso di sanguinamento nel sito dell'operazione. Se il trattamento non può essere iniziato fino al giorno successivo all'intervento chirurgico, la somministrazione deve iniziare con una dose di 2 capsule una volta al giorno. Pradaxa può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere inghiottita intera con dell'acqua. Non rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in blister, osservi le seguenti istruzioni

- estraiga le capsule dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- non spinga le capsule attraverso il blister.
- il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre estrarre una capsula.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in flacone, osservi le seguenti istruzioni

- il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Cambio del trattamento anticoagulante

- *Passaggio dal trattamento con Pradaxa al trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione:*
Non inizi il trattamento con medicinali anticoagulanti iniettabili (ad es. eparina) prima che siano trascorse 24 ore dall'ultima somministrazione di Pradaxa.
- *Passaggio dal trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione al trattamento con Pradaxa:*
Inizi l'assunzione di Pradaxa 0–2 ore prima del momento in cui era prevista l'iniezione successiva.

Se prende più Pradaxa di quanto deve

Se prende più Pradaxa di quanto raccomandato, può correre un maggior rischio di sanguinamento. Il medico può effettuare un esame del sangue per valutare il rischio di sanguinamento. Informi il medico non appena possibile se assume una dose di Pradaxa superiore a quella prescritta. Se si verifica un episodio di sanguinamento, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico od un trattamento con trasfusioni di sangue.

Se dimentica di prendere Pradaxa

Continui con le dosi giornaliere restanti di Pradaxa all'ora consueta del giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Pradaxa

Assuma Pradaxa esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di Pradaxa senza aver prima consultato il medico. La sospensione di Pradaxa può aumentare il rischio di sviluppare un coagulo di sangue in pazienti trattati dopo un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pradaxa, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Pradaxa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché questo medicinale agisce sul sistema della coagulazione del sangue, la maggior parte degli effetti indesiderati è correlata a segni quali ematoma o sanguinamento.

Sebbene raramente riportati negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o perfino portare a morte. In alcuni casi questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati: sanguinamento di lunga durata o eccessivo, debolezza eccezionale, sensazione di stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile.

Il medico può decidere di sottoporla ad un accurato controllo o di cambiare il trattamento.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano:

Con Pradaxa sono noti i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Riduzione del numero dei globuli rossi del sangue
- Riduzione della quantità di emoglobina presente nel sangue (la sostanza contenuta nei globuli rossi)
- Sanguinamento dal naso
- Sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino
- Dolore all'addome o allo stomaco
- Diarrea con feci poco formate o liquide
- Indigestione
- Sensazione di malessere.

Effetti indesiderati non comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 1.000):

- Sanguinamento
Il sanguinamento può verificarsi dalle emorroidi, nel retto, sotto la pelle, nel cervello, in una articolazione, da una ferita o successivamente ad essa, dopo un intervento chirurgico.
- Ematoma che si verifica dopo un'operazione
- Essudazione di una piccola quantità di liquido dall'incisione fatta a scopo chirurgico
- Secrezione dalla ferita (essudazione di liquido dalla ferita chirurgica)
- Fluido proveniente da una ferita.
- Formazione di ematomi
- Presenza di sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso
- Sangue ritrovato nell'urina tramite un esame di laboratorio
- Secrezione colorata di sangue dal sito di inserzione del catetere in una vena
- Presenza di sangue nelle feci, rilevata da esame di laboratorio
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Riduzione del numero di globuli rossi dopo un'operazione
- Riduzione della proporzione di globuli rossi nel sangue
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Vescicola nel tratto alimentare
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso dei succhi gastrici nell'esofago

- Vomito
- Difficoltà ad ingoiare

Effetti indesiderati rari (riguardano da 1 a 10 pazienti su 10.000):

- Sanguinamento dal sito di iniezione
- Sanguinamento dal sito di inserzione del catetere in una vena
- Sanguinamento da un'incisione chirurgica
- Fluido proveniente da una ferita dopo un'operazione
- Eruzione cutanea notevole per la presenza di noduli, color rosso scuro, rigonfi, pruriginosi causati da una reazione allergica

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o sibilo respiratorio.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Il medico può decidere di cambiare il medicinale.

5. COME CONSERVARE PRADAXA

Tenere Pradaxa fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Pradaxa dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio, blister o flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: Una volta aperto, il medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni. Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pradaxa

Il principio attivo è dabigatran, che è somministrato nella forma di dabigatran etexilato come dabigatran etexilato mesilato, al dosaggio di 75 mg.

Gli eccipienti sono acido tartarico, gomma arabica, ipromellosa, dimeticone 350, talco e idrossipropilcellulosa.

Il guscio della capsula contiene carragenina, potassio cloruro, titanio diossido, indigo carminio, giallo tramonto, ipromellosa e acqua depurata.

L'inchiostro nero per stampa contiene gommalacca, alcool N-butilico, alcool isopropilico, etanolo denaturato industriale, ferro ossido nero, acqua depurata e glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Pradaxa e contenuto della confezione

Pradaxa è una capsula rigida.

Le capsule rigide di Pradaxa 75 mg hanno testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco. Il logo di Boehringer Ingelheim è stampato sulla testa ed il codice "R75" sul corpo della capsula.

Pradaxa 75 mg capsule rigide è disponibile in confezioni che contengono 10 x 1, 30 x 1 o 60 x 1 capsule in blister di alluminio perforato divisibile per dose singola.

Pradaxa 75 mg capsule rigide è disponibile anche in flaconi di polipropilene (plastica) contenenti 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 Фарма ГмбХ
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 Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. 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 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pradaxa 110 mg capsule rigide dabigatran etexilato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pradaxa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Pradaxa
3. Come prendere Pradaxa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pradaxa
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PRADAXA E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Pradaxa:

Pradaxa è un medicinale che contiene il principio attivo dabigatran etexilato. Esso blocca l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione dei coaguli del sangue.

A che cosa serve Pradaxa

Pradaxa è utilizzato per la prevenzione della formazione di coaguli del sangue nelle vene a seguito di interventi di chirurgia per sostituzione del ginocchio o dell'anca.

Pradaxa è un medicinale utilizzato per ridurre il rischio che i vasi sanguigni del cervello o del resto corpo siano ostruiti dalla formazione di coaguli di sangue, in pazienti con battito cardiaco alterato (fibrillazione atriale) e con fattori di rischio aggiuntivi. Pradaxa è un medicinale che rende il sangue più fluido, riducendo il rischio di formazione di coaguli.

2. PRIMA DI PRENDERE PRADAXA

Non prenda Pradaxa

- se è allergico (ipersensibile) a dabigatran etexilato, dabigatran o uno qualsiasi degli eccipienti di Pradaxa.
- se la sua funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.
- se ha lesioni a un organo che aumentano il rischio di grave sanguinamento.
- se ha un'aumentata tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se ha una funzionalità del fegato gravemente ridotta o una malattia del fegato che possa in qualche modo causare la morte.
- se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- se sta assumendo ciclosporina o tacrolimus, medicinali per la prevenzione di episodi di rigetto dopo trapianto d'organo.

Faccia particolare attenzione con Pradaxa

Informi il medico se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare una di quelle incluse nel seguente elenco:

- se soffre di malattia del fegato, associata ad alterazioni degli esami del sangue, l'uso di Pradaxa non è raccomandato.
- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento come potrebbe essere nel caso delle seguenti situazioni:
 - se ha avuto un recente sanguinamento.
 - se è stato sottoposto a biopsia (rimozione chirurgica di tessuto) nel mese precedente.
 - se ha riportato gravi lesioni (ad es. frattura ossea, lesione alla testa o qualsiasi lesione che abbia richiesto un intervento chirurgico).
 - se soffre di infiammazione dell'esofago o dello stomaco.
 - se ha problemi di reflusso del succo gastrico nell'esofago.
 - se ha assunto medicinali che possano aumentare il rischio di sanguinamento.
 - se sta assumendo medicinali antinfiammatori.
 - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
 - se la sua funzionalità renale è moderatamente compromessa.
 - se ha più di 75 anni.
 - se pesa 50 kg o meno.
- se ha avuto o è a rischio di sviluppare un attacco cardiaco.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico pianificato. Sarà necessario sospendere Pradaxa temporaneamente a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento durante e poco dopo l'operazione. Se possibile Pradaxa deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'operazione. Nei pazienti con un maggior rischio di sanguinamento il medico può decidere di sospendere il trattamento prima.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico non previsto. Se possibile, l'intervento deve essere rimandato a 12 ore dopo l'ultima dose di Pradaxa. Se l'intervento non può essere rimandato, può verificarsi un aumentato rischio di sanguinamento. Il medico valuterà il rischio di sanguinamento e l'urgenza dell'intervento.
- se ha un tubicino (catetere) inserito nella schiena:
un tubicino può essere inserito nella schiena, ad es. per somministrare anestetici o medicinali antidolorifici, durante o dopo l'intervento chirurgico. Se le viene somministrato Pradaxa dopo la rimozione di un catetere, il medico la controllerà regolarmente.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Pradaxa non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

Assunzione di Pradaxa con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Ad esempio:

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, eparina, clopidogrel, prasugrel, rivaroxaban)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. aspirina)
- Erba di S. Giovanni, medicinale a base di erbe per la cura della depressione
- Rifampicina o claritromicina, due antibiotici

- Medicinali per trattare il battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil)
Prevenzione della formazione di coaguli dopo intervento di sostituzione di anca e ginocchio
 Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 150 mg assunti come due capsule da 75 mg una volta al giorno, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare. Pradaxa e questi medicinali devono essere assunti insieme.
 Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil e la funzionalità dei suoi reni è diminuita di più della metà, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 75 mg perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.
Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue, sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato
 Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.
 Pradaxa e i medicinali contenenti verapamil devono essere assunti insieme.
- Medicinali per trattare le infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo) a meno che non siano solo applicati sulla pelle
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- Medicinali anti-virali per l'AIDS (ad es. ritonavir)
- Medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

Gravidanza e allattamento

Gli effetti di Pradaxa sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere Pradaxa se è in gravidanza a meno che il medico non la informi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Pradaxa.

Non deve allattare durante il trattamento con Pradaxa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Pradaxa sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari non è noto. Il medico le dirà quando può riprendere a guidare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pradaxa

Pradaxa capsule rigide contiene un colorante noto con il nome di giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

3. COME PRENDERE PRADAXA

Prenda sempre Pradaxa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Pradaxa può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere inghiottita intera con dell'acqua. Non rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula.

Prenda Pradaxa come raccomandato per le seguenti condizioni:

Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo intervento di sostituzione di ginocchio o anca

La dose generalmente raccomandata di Pradaxa è 220 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 110 mg).

Se la funzionalità dei suoi reni è ridotta di più della metà o se ha 75 anni o più, la dose raccomandata è 150 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti amiodarone, chinidina o verapamil, la dose raccomandata è 150 mg una volta al giorno (assunta come 2 capsule da 75 mg).

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil e la funzionalità dei suoi reni è diminuita di più della metà, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 75 mg perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

Dopo intervento di sostituzione del ginocchio

Deve iniziare il trattamento con Pradaxa entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. Successivamente due capsule, una volta al giorno, per un totale di 10 giorni.

Dopo intervento di sostituzione dell'anca

Deve iniziare il trattamento con Pradaxa entro 1–4 ore dalla conclusione dell'intervento chirurgico, assumendo una singola capsula. Successivamente due capsule, una volta al giorno, per un totale di 28–35 giorni.

Per entrambi gli interventi, il trattamento non deve essere iniziato in caso di sanguinamento nel sito dell'operazione. Se il trattamento non può essere iniziato fino al giorno successivo all'intervento chirurgico, la somministrazione deve iniziare con una dose di 2 capsule una volta al giorno.

Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato

La dose raccomandata di Pradaxa è 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno.

Se lei ha 80 anni o più, la dose raccomandata di Pradaxa è 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno.

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

Se lei è potenzialmente esposto ad un maggior rischio di sanguinamento, il medico può decidere di prescrivere una dose di Pradaxa di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in blister, osservi le seguenti istruzioni

- estraiga le capsule dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- non spinga le capsule attraverso il blister.
- il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre estrarre una capsula.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in flacone, osservi le seguenti istruzioni

- il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Cambio del trattamento anticoagulante

- *Passaggio dal trattamento con Pradaxa al trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione:*

Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo intervento di sostituzione di ginocchio o anca

Non inizi il trattamento con medicinali anticoagulanti iniettabili (ad es. eparina) prima che siano trascorse 24 ore dall'ultima somministrazione di Pradaxa.

Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato

Non inizi il trattamento con medicinali anticoagulanti iniettabili (ad es. eparina) prima che siano trascorse 12 ore dall'ultima somministrazione di Pradaxa.

- *Passaggio dal trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione al trattamento con Pradaxa:*

Inizi l'assunzione di Pradaxa 0–2 ore prima del momento in cui era prevista l'iniezione successiva.

Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato

- *Passaggio dal trattamento con Pradaxa al trattamento con medicinali che fluidificano il sangue contenenti antagonisti della vitamina K (ad es. fenprocumone):*

Il medico deve chiederle di effettuare esami del sangue e indicarle quando iniziare il trattamento con gli antagonisti della vitamina K.

- *Passaggio dal trattamento con medicinali che fluidificano il sangue contenenti antagonisti della vitamina K (ad es. fenprocumone) al trattamento con Pradaxa:*

Sospenda l'assunzione del medicinale contenente l'antagonista della vitamina K. Il medico deve chiederle di effettuare esami del sangue e indicarle quando iniziare il trattamento con Pradaxa.

Se prende più Pradaxa di quanto deve

Se prende più Pradaxa di quanto raccomandato, può correre un maggior rischio di sanguinamento. Il medico può effettuare un esame del sangue per valutare il rischio di sanguinamento.

Informi il medico non appena possibile se assume una dose di Pradaxa superiore a quella prescritta. Se si verifica un episodio di sanguinamento, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico od un trattamento con trasfusioni di sangue.

Se dimentica di prendere Pradaxa

Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo intervento di sostituzione di ginocchio o anca
Continui con le dosi giornaliere restanti di Pradaxa all'ora consueta del giorno successivo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato

La dose dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva.

Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Pradaxa

Assuma Pradaxa esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di Pradaxa senza aver prima consultato il medico. La sospensione di Pradaxa può aumentare il rischio di sviluppare un coagulo di sangue in pazienti trattati dopo un intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio o aumentare il rischio di ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo in pazienti con battito cardiaco alterato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pradaxa, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Pradaxa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché questo medicinale agisce sul sistema della coagulazione del sangue, la maggior parte degli effetti indesiderati è correlata a segni quali ematoma o sanguinamento.

Sebbene raramente riportati negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o perfino portare a morte. In alcuni casi questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati: sanguinamento di lunga durata o eccessivo, debolezza eccezionale, sensazione di stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile.

Il medico può decidere di sottoporla ad un accurato controllo o di cambiare il trattamento.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano:

Con Pradaxa sono noti i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Sanguinamento dal naso
- Sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino
- Dolore all'addome o allo stomaco
- Diarrea con feci poco formate o liquide
- Indigestione
- Sensazione di malessere.

Effetti indesiderati non comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 1.000):

- Sanguinamento
Il sanguinamento può verificarsi dalle emorroidi, nel retto, sotto la pelle, nel cervello.
- Formazione di ematomi
- Presenza di sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Vescicola nel tratto alimentare
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso dei succhi gastrici nell'esofago
- Vomito
- Difficoltà ad ingoiare

Effetti indesiderati rari (riguardano da 1 a 10 pazienti su 10.000):

- Sanguinamento dal sito di iniezione
- Sanguinamento dal sito di inserzione del catetere in una vena
- Sanguinamento da un'incisione chirurgica
- Eruzione cutanea notevole per la presenza di noduli, color rosso scuro, rigonfi, pruriginosi causati da una reazione allergica

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Difficoltà di respirazione o sibilo respiratorio.

Possono verificarsi i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

<u>Prevenzione della formazione di coaguli di sangue dopo intervento di sostituzione di ginocchio o anca</u>	<u>Prevenzione della ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo dovuta alla formazione di coaguli di sangue sviluppatasi a seguito di battito cardiaco alterato</u>
Effetti indesiderati comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 100):	
<ul style="list-style-type: none"> - Riduzione del numero di globuli rossi nel sangue - Riduzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza presente nei globuli rossi) 	
Effetti indesiderati non comuni (riguardano da 1 to 10 pazienti su 1.000):	
<ul style="list-style-type: none"> - Sanguinamento Il sanguinamento può verificarsi in una articolazione, da una ferita o succedendo ad essa, dopo un intervento chirurgico - Ematoma che si verifica dopo un'operazione - Essudazione di una piccola quantità di liquido dall'incisione fatta a scopo chirurgico - Secrezione dalla ferita (essudazione di liquido dalla ferita chirurgica) - Fluido proveniente da una ferita - Sangue ritrovato nell'urina tramite un esame di laboratorio - Secrezione colorata di sangue dal sito di inserzione del catetere in una vena - Presenza di sangue nelle feci, rilevata da esame di laboratorio - Riduzione del numero di globuli rossi dopo un'operazione - Riduzione della proporzione di globuli rossi nel sangue 	<ul style="list-style-type: none"> - Sanguinamento da pene/vagina o dal tratto urinario - Espettorazione di sangue o espettorato color sangue - Riduzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza presente nei globuli rossi)
Effetti indesiderati rari (riguardano da 1 a 10 pazienti su 10.000):	
<ul style="list-style-type: none"> - Fluido proveniente da una ferita dopo un'operazione 	<ul style="list-style-type: none"> - Sanguinamento in una articolazione - Riduzione della proporzione di globuli rossi nel sangue - Aumento degli enzimi epatici - Ingiallimento della pelle o della zona bianca degli occhi, causato da problemi epatici o del sangue

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Il medico può decidere di cambiare il medicinale.

5. COME CONSERVARE PRADAXA

Tenere Pradaxa fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Pradaxa dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio, blister o flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: Una volta aperto, il medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni. Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pradaxa

Il principio attivo è dabigatran, che è somministrato nella forma di dabigatran etexilato come dabigatran etexilato mesilato, al dosaggio di 110 mg.

Gli eccipienti sono acido tartarico, gomma arabica, ipromellosa, dimeticone 350, talco e idrossipropilcellulosa.

Il guscio della capsula contiene carragenina, potassio cloruro, titanio diossido, indigo carminio, giallo tramonto, ipromellosa e acqua depurata.

L'inchiostro nero per stampa contiene gommalacca, alcool N-butilico, alcool isopropilico, etanolo denaturato industriale, ferro ossido nero, acqua depurata e glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Pradaxa e contenuto della confezione

Pradaxa è una capsula rigida.

Le capsule rigide di Pradaxa 110 mg hanno testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco. Il logo di Boehringer Ingelheim è stampato sulla testa ed il codice "R110" sul corpo della capsula.

Pradaxa 110 mg capsule rigide è disponibile in confezioni che contengono 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 capsule rigide o una confezione multipla contenente 3 confezioni da 60 x 1 capsule rigide (180 capsule rigide) in blister di alluminio perforato divisibile per dose singola.

Pradaxa 110 mg capsule rigide è disponibile anche in flaconi di polipropilene (plastica) contenenti 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 Фарма ГмбХ
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 Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. 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 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pradaxa 150 mg capsule rigide dabigatran etexilato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pradaxa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Pradaxa
3. Come prendere Pradaxa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pradaxa
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PRADAXA E A CHE COSA SERVE

Che cos'è Pradaxa:

Pradaxa è un medicinale che contiene il principio attivo dabigatran etexilato. Esso blocca l'azione di una sostanza presente nell'organismo coinvolta nella formazione dei coaguli del sangue.

A che cosa serve Pradaxa:

Pradaxa è un medicinale utilizzato per ridurre il rischio che i vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo siano ostruiti dalla formazione di coaguli di sangue, in pazienti con battito cardiaco alterato (fibrillazione atriale) e con fattori di rischio aggiuntivi. Pradaxa è un medicinale che rende il sangue più fluido, riducendo il rischio di formazione di coaguli.

2. PRIMA DI PRENDERE PRADAXA

Non prenda Pradaxa

- se è allergico (ipersensibile) a dabigatran etexilato, dabigatran o uno qualsiasi degli eccipienti di Pradaxa.
- se la sua funzionalità renale è gravemente ridotta.
- se ha un sanguinamento in corso.
- se ha lesioni a un organo che aumentano il rischio di grave sanguinamento.
- se ha un' aumentata tendenza al sanguinamento. Questa può essere congenita, dovuta a causa sconosciuta o dovuta ad altri medicinali.
- se ha una funzionalità del fegato gravemente ridotta o una malattia del fegato che possa in qualche modo causare la morte.
- se sta assumendo ketoconazolo o itraconazolo per via orale, medicinali per il trattamento delle infezioni fungine.
- se sta assumendo ciclosporina o tacrolimus, medicinali per la prevenzione di episodi di rigetto dopo trapianto d'organo.

Faccia particolare attenzione con Pradaxa

Informi il medico se soffre o ha sofferto di qualsiasi condizione medica o malattia, in particolare una di quelle incluse nel seguente elenco:

- se soffre di malattia del fegato, associata ad alterazioni degli esami del sangue, l'uso di Pradaxa non è raccomandato.
- se presenta un aumentato rischio di sanguinamento come potrebbe essere nel caso delle seguenti situazioni:
 - se ha avuto un recente sanguinamento.
 - se è stato sottoposto a biopsia (rimozione chirurgica di tessuto) nel mese precedente.
 - se ha riportato gravi lesioni (ad es. frattura ossea, lesione alla testa o qualsiasi lesione che abbia richiesto un intervento chirurgico).
 - se soffre di infiammazione dell'esofago o dello stomaco.
 - se ha problemi di reflusso del succo gastrico nell'esofago.
 - se ha assunto medicinali che possano aumentare il rischio di sanguinamento.
 - se sta assumendo medicinali antinfiammatori.
 - se soffre di un'infezione del cuore (endocardite batterica).
 - se la sua funzionalità renale è moderatamente compromessa.
 - se ha più di 75 anni.
 - se pesa 50 kg o meno.
- se ha avuto o è a rischio di sviluppare un attacco cardiaco.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico pianificato. Sarà necessario sospendere Pradaxa temporaneamente a causa dell'aumentato rischio di sanguinamento durante e poco dopo l'operazione. Se possibile Pradaxa deve essere sospeso almeno 24 ore prima dell'operazione. Nei pazienti con un maggior rischio di sanguinamento il medico può decidere di sospendere il trattamento prima.
- se viene sottoposto ad un intervento chirurgico non previsto. Se possibile, l'intervento deve essere rimandato a 12 ore dopo l'ultima dose di Pradaxa. Se l'intervento non può essere rimandato, può verificarsi un aumentato rischio di sanguinamento. Il medico valuterà il rischio di sanguinamento e l'urgenza dell'intervento.
- se ha un tubicino (catetere) inserito nella schiena:
un tubicino può essere inserito nella schiena, ad es. per somministrare anestetici o medicinali antidolorifici, durante o dopo l'intervento chirurgico. Se le viene somministrato Pradaxa dopo la rimozione di un catetere, il medico la controllerà regolarmente.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Pradaxa non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

Assunzione di Pradaxa con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Ad esempio:

- Medicinali che riducono la coagulazione del sangue (ad es. warfarin, fenprocumone, eparina, clopidogrel, prasugrel, rivaroxaban)
- Medicinali antinfiammatori e antidolorifici (ad es. aspirina)
- Erba di S. Giovanni, medicinale a base di erbe per la cura della depressione
- Rifampicina o claritromicina, due antibiotici
- Medicinali per trattare il battito cardiaco alterato (ad es. amiodarone, dronedarone, chinidina, verapamil)

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

Pradaxa e i medicinali contenenti verapamil devono essere assunti insieme.

- Medicinali per trattare le infezioni fungine (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo) a meno che non siano solo applicati sulla pelle
- Medicinali per prevenire episodi di rigetto dopo trapianto d'organo (ad es. tacrolimus, ciclosporina)
- Medicinali anti-virali per l'AIDS (ad es. ritonavir)
- Medicinali per il trattamento dell'epilessia (ad es. carbamazepina, fenitoina)

Gravidanza e allattamento

Gli effetti di Pradaxa sulla gravidanza e sul feto non sono noti. Non deve assumere Pradaxa se è in gravidanza a meno che il medico non la informi che è sicuro farlo. Se è una donna in età fertile, deve evitare la gravidanza durante il trattamento con Pradaxa.

Non deve allattare durante il trattamento con Pradaxa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'effetto di Pradaxa sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari non è noto. Il medico le dirà quando può riprendere a guidare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Pradaxa

Pradaxa capsule rigide contiene un colorante noto con il nome di giallo tramonto che può causare reazioni allergiche.

3. COME PRENDERE PRADAXA

Prenda sempre Pradaxa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata di Pradaxa è 300 mg assunti come una capsula da 150 mg due volte al giorno.

Se lei ha 80 anni o più, la dose raccomandata di Pradaxa è 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno.

Se sta assumendo medicinali contenenti verapamil, deve assumere una dose ridotta di Pradaxa pari a 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno, perché il rischio di sanguinamento potrebbe aumentare.

Se lei è potenzialmente esposto ad un maggior rischio di sanguinamento, il medico può decidere di prescrivere una dose di Pradaxa di 220 mg assunti come una capsula da 110 mg due volte al giorno.

Pradaxa può essere assunto con o senza cibo. La capsula deve essere inghiottita intera con dell'acqua. Non rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in blister, osservi le seguenti istruzioni

- estraiga le capsule dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore.
- non spinga le capsule attraverso il blister.
- il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre estrarre una capsula.

Quando utilizza Pradaxa confezionato in flacone, osservi le seguenti istruzioni

- il flacone si apre premendo e ruotando il tappo.

Cambio del trattamento anticoagulante

- *Passaggio dal trattamento con Pradaxa al trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione:*
Non inizi il trattamento con medicinali anticoagulanti iniettabili (ad es. eparina) prima che siano trascorse 12 ore dall'ultima somministrazione di Pradaxa.
- *Passaggio dal trattamento con anticoagulanti somministrati per iniezione al trattamento con Pradaxa:*
Inizi l'assunzione di Pradaxa 0–2 ore prima del momento in cui era prevista l'iniezione successiva.
- *Passaggio dal trattamento con Pradaxa al trattamento con medicinali che fluidificano il sangue contenenti antagonisti della vitamina K (ad es. fenprocumone):*
Il medico deve chiederle di effettuare esami del sangue e indicarle quando iniziare il trattamento con gli antagonisti della vitamina K.
- *Passaggio dal trattamento con medicinali che fluidificano il sangue contenenti antagonisti della vitamina K (ad es. fenprocumone) al trattamento con Pradaxa:*
Sospenda l'assunzione del medicinale contenente l'antagonista della vitamina K. Il medico deve chiederle di effettuare esami del sangue e indicarle quando iniziare il trattamento con Pradaxa.

Se prende più Pradaxa di quanto deve

Se prende più Pradaxa di quanto raccomandato, può correre un maggior rischio di sanguinamento. Il medico può effettuare un esame del sangue per valutare il rischio di sanguinamento. Informi il medico non appena possibile se assume una dose di Pradaxa superiore a quella prescritta. Se si verifica un episodio di sanguinamento, potrebbe essere necessario un intervento chirurgico od un trattamento con trasfusioni di sangue.

Se dimentica di prendere Pradaxa

La dose dimenticata può ancora essere assunta fino a 6 ore prima della dose successiva. Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Pradaxa

Assuma Pradaxa esattamente come prescritto. Non sospenda l'assunzione di Pradaxa senza aver prima consultato il medico. La sospensione di Pradaxa può aumentare il rischio di ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del resto del corpo in pazienti con battito cardiaco alterato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pradaxa, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Pradaxa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché questo medicinale agisce sul sistema della coagulazione del sangue, la maggior parte degli effetti indesiderati è correlata a segni quali ematoma o sanguinamento.

Sebbene raramente riportati negli studi clinici, possono verificarsi eventi di sanguinamento maggiori o gravi che, indipendentemente dalla localizzazione, possono essere invalidanti, pericolosi per la vita o perfino portare a morte. In alcuni casi questi sanguinamenti possono non essere evidenti.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati: sanguinamento di lunga durata o eccessivo, debolezza eccezionale, sensazione di stanchezza, pallore, capogiro, mal di testa o gonfiore inspiegabile.

Il medico può decidere di sottoporla ad un accurato controllo o di cambiare il trattamento.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito, raggruppati per frequenza con cui si manifestano:

Con Pradaxa sono noti i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Sanguinamento dal naso
- Sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino
- Dolore all'addome o allo stomaco
- Sanguinamento da pene/vagina o dal tratto uterinario
- Diarrea con feci poco formate o liquide
- Indigestione
- Sensazione di malessere.

Effetti indesiderati non comuni (riguardano da 1 a 10 pazienti su 1.000):

- Sanguinamento
Il sanguinamento può verificarsi dalle emorroidi, nel retto, sotto la pelle, nel cervello.
- Formazione di ematomi
- Espettorazione di sangue o espettorato color sangue
- Presenza di sangue nell'urina che la colora di rosa o di rosso
- Riduzione del numero delle piastrine nel sangue
- Riduzione della quantità di emoglobina nel sangue (la sostanza presente nei globuli rossi)
- Risultati anormali dei test di funzionalità del fegato
- Reazione allergica
- Improvvisa alterazione della pelle che ne modifica il colore e l'aspetto
- Prurito
- Vescicola nel tratto alimentare
- Infiammazione dell'esofago e dello stomaco
- Reflusso dei succhi gastrici nell'esofago
- Vomito
- Difficoltà a deglutire

Effetti indesiderati rari (riguardano da 1 a 10 pazienti su 10.000):

- Sanguinamento in una articolazione
- Sanguinamento dal sito di iniezione
- Sanguinamento dal sito di inserzione del catetere in una vena
- Sanguinamento da un'incisione chirurgica
- Riduzione della proporzione di globuli rossi nel sangue
- Aumento degli enzimi epatici
- Ingiallimento della pelle o della zona bianca degli occhi, causato da problemi epatici o del sangue

- Eruzione cutanea notevole per la presenza di noduli, color rosso scuro, rigonfi, pruriginosi causati da una reazione allergica

Effetti indesiderati molto rari (riguardano meno di un paziente su 10.000):

- Difficoltà di respirazione o sibilo respiratorio.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista. Il medico può decidere di cambiare il medicinale.

5. COME CONSERVARE PRADAXA

Tenere Pradaxa fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Pradaxa dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio, blister o flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: Una volta aperto, il medicinale deve essere utilizzato entro 30 giorni. Tenere il flacone ben chiuso. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pradaxa

Il principio attivo è dabigatran, che è somministrato nella forma di dabigatran etexilato come dabigatran etexilato mesilato, al dosaggio di 150 mg.

Gli eccipienti sono acido tartarico, gomma arabica, ipromellosa, dimeticone 350, talco e idrossipropilcellulosa.

Il guscio della capsula contiene carragenina, potassio cloruro, titanio diossido, indigo carminio, giallo tramonto, ipromellosa e acqua depurata.

L'inchiostro nero per stampa contiene gommalacca, alcool N-butilico, alcool isopropilico, etanolo denaturato industriale, ferro ossido nero, acqua depurata e glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Pradaxa e contenuto della confezione

Pradaxa è una capsula rigida.

Le capsule rigide di Pradaxa 150 mg hanno testa color blu chiaro opaco e corpo color crema opaco. Il logo di Boehringer Ingelheim è stampato sulla testa ed il codice "R150" sul corpo della capsula.

Pradaxa 150 mg capsule rigide è disponibile in confezioni che contengono 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1 capsule rigide o una confezione multipla contenente 3 confezioni da 60 x 1 capsule rigide (180 capsule rigide) in blister di alluminio perforato divisibile per dose singola.

Pradaxa 150 mg capsule rigide è disponibile anche in flaconi di polipropilene (plastica) contenenti 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 Фарма ГмбХ
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 Pharma GmbH
Eesti Filiaal
Tel: +372 60 80 940

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. 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 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.