

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabigatranum etexilatum 150 mg (ve formě dabigatranu etexilati mesilas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 4 mikrogramy oranžové žlutí (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolky s neprůhledným víčkem světle modré barvy a neprůhledným tělem krémové barvy, velikosti 0, plněné nažloutlými peletami. Víčko tobolky je potištěné symbolem firmy Boehringer Ingelheim, tělo nápisem „R150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVFS), s jedním nebo více rizikovými faktory jako je cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) v anamnéze; věk ≥ 75 let; srdeční selhání (NYHA třída \geq II); diabetes mellitus; hypertenze.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování (SPAF, DVT/PE)

Prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)

Doporučená denní dávka přípravku Pradaxa je 300 mg, která se užívá ve formě jedné 150 mg tobolky dvakrát denně následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní. Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) musí být zdůvodněno přítomností

přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.

SPAF, DVT/PE

Pro následující skupiny je doporučena denní dávka přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně:

- Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším
- Pacienti, kteří současně užívají verapamil

Pro následující skupiny by měla být zvolena denní dávka přípravku Pradaxa 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení:

- Pacienti ve věku 75-80 let
- Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin
- Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem
- Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tobolky o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí.

Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

Pacienti musí být poučeni, aby se v případě nesnášenlivosti dabigatranu okamžitě poradili se svým ošetřujícím lékařem, aby mohli být převedeni na přijatelnou alternativní léčbu k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie spojené s fibrilací síní nebo k prevenci a léčbě DVT/PE.

Starší pacienti (SPAF, DVT/PE)

Pacienti ve věku 75 až 80 let mají být léčeni denní dávkou 300 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. Podle rozhodnutí lékaře lze individuálně zvážit dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně pokud je riziko tromboembolie nízké a riziko krvácení vysoké (viz bod 4.4).

Pacienti ve věku 80 let nebo vyšším musí být léčeni denní dávkou 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika krvácení u této populace.

Protože porucha funkce ledvin může být častá u starších pacientů (> 75 let), měla by být funkce ledvin zhodnocena výpočtem CrCL před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min). U pacientů léčených přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin posouzena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby, pokud je pacient v takovém klinickém stavu, u kterého je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolemie, dehydratace a souběžná léčba s určitými léčivými přípravky atd) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti s rizikem krvácení (SPAF, DVT/PE)

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů. Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se

zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit podávání dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Zhodnocení funkce ledvin (SPAF, DVT/PE):

U všech pacientů:

- Funkce ledvin by měla být zhodnocena výpočtem clearance kreatininu (CrCL) před zahájením léčby přípravkem Pradaxa, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (např. CrCL < 30 ml/min) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Pradaxa je kontraindikována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.
- Funkce ledvin by měla být také zhodnocena během léčby, pokud je podezření na pokles funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Další požadavky u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů starších 75 let:

- Během léčby přípravkem Pradaxa by měla být funkce ledvin zhodnocena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby v určitých klinických situacích, kdy je podezření na snížení nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a v případě souběžné léčby určitými léčivými přípravky)

Během klinického vývoje přípravku Pradaxa byla ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) používána metoda dle Cockcroft-Gaulta (viz bod 4.2 Pradaxa 75 mg).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (SPAF, DVT/PE)

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) je léčba přípravkem Pradaxa kontraindikována (viz bod 4.3).

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (CrCL 50 až ≤ 80 ml/min). Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 - 50 ml/min) je doporučená dávka přípravku Pradaxa také 300 mg užívaná ve formě jedné tobolky po 150 mg dvakrát denně. U pacientů s vysokým rizikem krvácení je však třeba zvážit snížení dávky přípravku Pradaxa na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje pečlivý klinický dohled.

Před zahájením léčby přípravkem Pradaxa by měla být zhodnocena funkce ledvin výpočtem CrCL, aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min).

Během léčby by měla být funkce ledvin posouzena nejméně jednou ročně nebo častěji podle potřeby, pokud je pacient v takovém klinickém stavu, u kterého je podezření, že by mohlo dojít k poklesu nebo zhoršení funkce ledvin (např. hypovolémie, dehydratace a souběžná léčba určitými léčivými přípravky atd).

Současné podávání přípravku Pradaxa se slabými až středně silnými inhibitory glykoproteinu P (P-pg), jako je amiodaron, chinidin nebo verapamil (SPAF, DVT/PE)

Není nutná žádná úprava dávkování pro současné podávání amiodaronu a chinidinu (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Dávkování je třeba snížit na dávku 220 mg užívanou ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně u pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil (viz body 4.4 a 4.5). V tomto případě by měl být přípravek Pradaxa a verapamil užívány ve stejnou dobu.

Tělesná hmotnost (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg (viz bod 4.4).

Pohlaví (SPAF, DVT/PE)

Podle dostupných klinických a farmakokinetických údajů není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater (SPAF, DVT/PE)

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Poruchy funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Změna léčby (SPAF, DVT/PE)

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu

Doporučuje se počkat 12 hodin od podání poslední dávky před přechodem z dabigatran-etexilátu na parenterální antikoagulační léčbu (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa

Přerušit podávání parenterálního antikoagulačního přípravku a začít podávat dabigatran-etexilát 0-2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka při alternativní léčbě, nebo v čase ukončení léčby v případě pokračující léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem) (viz bod 4.5).

Z léčby přípravkem Pradaxa na antagonistu vitamínu K (VKA)

Léčbu pomocí antagonisty vitamínu K je nutno zahájit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL \geq 50 ml/min: zahájit podávání VKA 3 dny před vysazením dabigatran-etexilátu
- CrCL \geq 30 - < 50 ml/min: zahájit podávání VKA 2 dny před vysazením dabigatran-etexilátu

Protože přípravek Pradaxa může zvýšit INR, hodnota INR bude lépe odrážet účinek antagonistů vitamínu K (VKA) teprve poté, co bylo podávání přípravku Pradaxa zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

Z antagonisty vitamínu K (VKA) na léčbu přípravkem Pradaxa

Podávání antagonistů vitamínu K je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR (International Normalized Ratio) je < 2,0.

Kardioverze (SPAF, DVT/PE)

Léčbu dabigatran-etexilátem není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Pediatrická populace (SPAF)

Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace v indikaci: prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS.

Pediatrická populace (DVT/PE)

Bezpečnost a účinnost přípravku Pradaxa u dětí ve věku od narození do 18 let dosud nebyla stanovena. V současné době dostupná data jsou popsána v bodech 4.8 a 5.1, ale nelze podat žádné doporučení, pokud jde o dávkování a způsob podávání.

Zapomenutá dávka (SPAF, DVT/PE)

Zapomenutá dávka dabigatran-etexilátu může být užita ještě do 6 hodin před podáním následující dávky. Pokud je čas do následující dávky kratší než 6 hodin, je nutno zapomenutou dávku vynechat.

Nesmí být podána dvojnásobná dávka jako náhrada zapomenuté dávky.

Způsob podání (SPAF, DVT/PE)

Přípravek Pradaxa může být užíván s jídlem nebo bez jídla. Přípravek Pradaxa je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.

Pacienti musí být poučeni, aby tobolku neotvírali, protože tím mohou zvýšit riziko krvácení (viz body 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.2)
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Organické léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významné rizikové faktory závažného krvácení. Mohou to být současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace, přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení, nedávné poranění mozku nebo páteře, nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka, nedávné intrakraniální krvácení, známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy, arteriovenózní malformace, cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie.
- Souběžná léčba jinými antikoagulancii např. nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.), deriváty heparinu (fondaparinux apod.), perorální antikoagulancia (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.) kromě zvláštních situací, kdy dochází ke změně antikoagulační léčby (viz bod 4.2) nebo je nefrakcionovaný heparin podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz bod 4.5).
- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem a dronedaronem (viz bod 4.5)
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Z hlavních klinických studií byli vyloučeni pacienti, u kterých byly hodnoty jaterních enzymů zvýšeny nad dvojnásobek horní hranice normálních hodnot (ULN). Pro tuto subpopulaci neexistují žádné zkušenosti s léčbou, a proto se podávání přípravku Pradaxa nedoporučuje.

Riziko krvácení

Dabigatran-etexilát musí být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení a v situacích, kdy jsou současně podávány léky ovlivňující hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby dabigatran-etexilátem může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení.

Faktory, jako je snížená renální funkce (clearance kreatininu 30-50 ml/min), věk ≥ 75 let, nízká tělesná hmotnost (< 50 kg) nebo současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (například amiodaronu, chinidinu nebo verapamilu), jsou spojeny se zvýšením plazmatické hladiny dabigatranu (viz body 4.2, 4.5 a 5.2).

Současné užívání tikagreloru zvyšuje expozici vůči dabigatranu a může způsobit farmakodynamickou interakci, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení (viz bod 4.5).

Ve studii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS, byl dabigatran-etexilát spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení, které bylo statisticky významné při podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně. Toto zvýšení rizika bylo pozorováno u starších pacientů (ve věku 75 let a starších). Riziko gastrointestinálního krvácení zvyšuje podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA), klopidogrelu nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), stejně jako přítomnost esofagitidy, gastritidy nebo gastroesofageálního refluxu. U těchto pacientů s fibrilací síní je třeba zvážit dávku 220 mg dabigatranu, podávanou ve formě 1 tobolky po 110 mg dvakrát denně a dodržovat dávkování doporučené v bodě 4.2. K prevenci gastrointestinálního krvácení je možno zvážit podávání inhibitorů protonové pumpy.

Riziko krvácení může být zvýšené u pacientů, kteří jsou současně léčeni selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitors) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI = selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) (viz bod 4.5).

V průběhu léčby se doporučuje pečlivé klinické sledování (sledování, zda nedochází ke vzniku příznaků svědčících pro krvácení nebo anémii), zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz bod 5.1).

Tabulka 1 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení. Odkaz také na kontraindikace v bodě 4.3.

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	<u>Věk ≥ 75 let</u>
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none">• středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min)• současné podávání inhibitorů glykoproteinu P (některé inhibitory glykoproteinu P jsou kontraindikovány, viz bod 4.3 a 4.5)

	<u>Vedlejší:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce	<ul style="list-style-type: none"> • ASA • NSAID • klopidogrel • SSRI nebo SNRI • jiné léky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> • vrozené nebo získané poruchy koagulace • trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů • nedávná biopsie, závažné zranění • bakteriální endokarditida • ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux

Poruchy, stavy, postupy a/nebo druhy farmakologické léčby (jako jsou NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, viz bod 4.5), které významně zvyšují riziko závažného krvácení, vyžadují pečlivé zhodnocení poměru riziko-přínos. Přípravek Pradaxa je možné podávat, pouze pokud přínos převáží nad rizikem krvácení.

Při podávání přípravku Pradaxa obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek. Měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem však může být užitečné pro vyvarování se nadměrně vysoké expozici dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů. Test INR je u pacientů léčených přípravkem Pradaxa nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn. Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale tyto testy nejsou standardizovány a výsledky je nutno interpretovat s opatrností (viz bod 5.1).

Tabulka 2 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (viz bod 5.1)

Test (hodnota při minimální koncentraci)	Indikace
	SPAF a DVT/PE
dTT (ng/ml)	> 200
ECT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 3
aPTT (x-násobek horní hranice normálního rozmezí)	> 2
INR	neměl by být prováděn

Pacienti, u kterých dojde k akutnímu selhání ledvin, musí přípravek Pradaxa přestat užívat (viz bod 4.3).

U pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg (viz bod 5.2) jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Pokud dojde k závažnému krvácení, je nutno léčbu přerušit a vyšetřením zjistit zdroj krvácení (viz bod 4.9).

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko krvácení, by neměly být současně s přípravkem Pradaxa podávány nebo by měly být podávány s opatrností (viz bod 4.5).

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody lze zvážit u pacientů s hodnotami dTT (dilutovaný trombinový čas), ECT (ecarinový test) nebo aPTT (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) nepřesahujícími horní hranice normy (ULN) místních referenčních hodnot.

Interakce s induktory glykoproteinu P

Očekáváse, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory glykoproteinu P (jako je například rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván dabigatran-etexilát a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné dabigatran-etexilát před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Pokud je léčba z důvodu nějakého výkonu dočasně přerušena, je třeba postupovat s opatrností a antikoagulační účinek je vhodné monitorovat. Clearance dabigatranu u pacientů s renální insuficiencí může trvat déle (viz bod 5.2). To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem. V takových případech mohou koagulační testy (viz body 4.4 a 5.1) pomoci určit, zda je hemostáza ještě narušená.

Předoperační fáze

Tabulka 3 shrnuje pravidla pro přerušování léčby před invazivními a chirurgickými výkony.

Funkce ledvin (CrCL v ml/min)	Odhadovaný poločas (v hodinách)	Podávání dabigatranu se má před elektivním výkonem ukončit	
		Vysoké riziko krvácení nebo rozsáhlý chirurgický výkon	Běžné riziko
≥ 80	asi 13	2 dny před	24 hodin před
≥ 50 - < 80	asi 15	2-3 dny před	1-2 dny před
≥ 30 - < 50	asi 18	4 dny před	2-3 dny před (> 48 hodin)

Pokud je nutný akutní výkon, je třeba léčbu dabigatran-etexilátem dočasně přerušit. Pokud je to možné, je nutno chirurgický či jiný výkon odložit tak, aby byl výkon proveden nejméně 12 hodin po podání poslední dávky. Pokud chirurgický výkon nelze odložit, může být riziko krvácení zvýšené. Toto riziko krvácení je třeba zvažovat proti naléhavosti výkonu (více o kardioverzi – viz bod 4.2).

Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Výkony, jako je spinální anestezie, mohou vyžadovat plně funkční hemostázu.

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katetrů. Po odstranění katetru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.

Pooperační fáze

Léčba dabigatran-etexilátem by měla být po invazivní proceduře nebo chirurgickém výkonu zahájena co nejdříve, jakmile to umožní klinický stav a je dosaženo adekvátní hemostázy.

Pacienti s rizikem krvácení nebo pacienti s rizikem nadměrné expozice, zejména pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min), musí být léčeni s opatrností (viz body 4.4 a 5.1).

Pacienti s vysokým rizikem mortality při chirurgickém výkonu a s vnitřními rizikovými faktory pro tromboembolické příhody

K dispozici jsou omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti dabigatranu u těchto pacientů, a proto musí být léčeni s opatrností.

Infarkt myokardu (SPAF)

Ve studii fáze III RE-LY (viz bod 5.1) byl celkový výskyt infarktu myokardu 0,82 %/rok při dávce 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, 0,81 %/rok při dávce 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně a 0,64 %/rok při podávání warfarinu, nárůst relativního rizika pro dabigatran je 29 % a 27 % v porovnání s warfarinem. Bez ohledu na léčbu bylo nejvyšší absolutní riziko infarktu myokardu pozorováno v následujících podskupinách, a to s podobným relativním rizikem: pacienti s infarktem myokardu v anamnéze, pacienti ve věku 65 let nebo starší buď s diabetem nebo s ischemickou chorobou srdeční, pacienti s ejection frakcí levé komory nižší než 40 % a pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Dále bylo pozorováno vyšší riziko infarktu myokardu u pacientů současně užívajících kyselinu acetylsalicylovou s klopidogrelem nebo klopidogrel samotný.

Infarkt myokardu (DVT/PE)

Ve třech studiích kontrolovaných aktivní látkou byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, než u těch, kteří dostávali warfarin: 0,4 % oproti 0,2 % v krátkodobých studiích RE-COVER a RE-COVER II; a 0,8 % oproti 0,1 % v dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné ($p=0,022$).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo.

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost nebyla stanovena u pacientů s DVT/PE a aktivním maligním nádorovým onemocněním.

Barviva

Tvrdé tobolky přípravku Pradaxa obsahují barvivo oranžovou žluť (E110), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

Nejsou žádné nebo jen omezené zkušenosti s následující léčbou, která může zvýšit riziko krvácení při jejich souběžném podávání s přípravkem Pradaxa: antikoagulancia jako je nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny a deriváty heparinu (fondaparinux, desirudin), trombolytika a antagonisté vitamínu K, rivaroxaban nebo jiná perorální antikoagulancia (viz bod 4.3) a léčivé přípravky ovlivňující agregaci krevních destiček jako je GPIIb/IIIa, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor, dextran a sulfipyrazon (viz bod 4.4).

Z omezených údajů získaných ve fázi III studie RE-LY u pacientů s fibrilací síní bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se mění jedno antikoagulans za druhé (viz bod 4.3).

Nefrakcionovaný heparin lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru (viz body 4.3).

Z údajů získaných ve fázi III studie RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že současné podávání antiagregancií, ASA nebo klopidogrelu přibližně zdvojnásobuje riziko závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

Klopidogrel: Ve studii fáze I u zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu zůstaly v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30 – 40 % (viz bod 4.4) (viz také odstavec o ASA níže).

Kyselina acetylsalicylová (ASA): Účinek současného podávání dabigatran-etexilátu a ASA na riziko krvácení byl studován u pacientů s fibrilací síní ve studii fáze II, ve které bylo použito randomizovaného současného podávání ASA. Na základě analýzy logistické regrese současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 % respektive 24 % při podávání 81 mg respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).

NSAID: Bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků ke krátkodobé perioperační analgézi není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při chronickém podávání ve studii RE-LY nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu. Z tohoto důvodu se vzhledem k riziku krvácení zejména u NSAID s eliminačním poločasem delším než 12 hodin doporučuje pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky krvácení (viz bod 4.4).

Nízkomolekulární hepariny (LMWH): Současné podávání LMWH jako je enoxaparin spolu s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po přechodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice vůči dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jednotlivé dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlěčením enoxaparinem v porovnání s léčbou dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem a není to považováno za klinicky významné. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

Dabigatran-etexilát a dabigatran nejsou metabolizovány v systému cytochromu P450 a *in vitro* nemají žádný účinek na enzymy lidského cytochromu P450. Proto u dabigatranu nejsou předpokládány související lékové interakce.

Transportní interakce

Inhibitory glykoproteinu P

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (jako je amiodaron, verapamil, chinidin, ketokonazol, dronedaron, klarithromycin a tikagrelor) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu spolu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie).

S identifikací pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí dabigatranu může napomoci koagulační test (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Podávání následujících silných inhibitorů glykoproteinu P je kontraindikováno: systémové podávání ketokonazolu, cyklosporinu, itraconazolu a dronedaronu (viz bod 4.3). Souběžná léčba s takrolimem se nedoporučuje. U slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P je nutná opatrnost (například u amiodaronu, posakonazolu, chinidinu, verapamilu a tikagreloru) (viz body 4.2 a 4.4).

Ketokonazol: Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu o 138 % a celkové hodnoty C_{max} dabigatranu o 135 %, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny o 153 %, respektive o 149 %. Čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace, terminální poločas a střední hodnota doby eliminace nebyly ketokonazolem ovlivněny (viz bod 4.4). Současné podávání se systémově podáváním ketokonazolem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dronedaron: Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily hodnoty celkové $AUC_{0-\infty}$ respektive C_{max} dabigatranu asi 2,4násobně respektive 2,3násobně (+136 % respektive 125 %), a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně respektive 1,9násobně (+114 % a 87 %) po jednotlivé dávce 400 mg. Terminální poločas a renální clearance dabigatranu nebyly dronedaronem ovlivněny. Když byly jednotlivé respektive opakované dávky dronedaronu podávány 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu, zvýšení $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu bylo 1,3násobné respektive 1,6násobné. Současná léčba dronedaronem je kontraindikována.

Amiodaron: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost vstřebávání amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. Plocha pod křivkou (AUC) dabigatranu se zvýšila asi o 60 %, jeho maximální koncentrace (C_{max}) asi o 50 %. Mechanismus interakce nebyl zcela objasněn. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro lékovou interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4). Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s amiodaronem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Chinidin: Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně tři za sebou jdoucí dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání s chinidinem se $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru o 53 % a C_{max} dabigatranu o 56 % (viz body 4.2 a 4.4). Doporučuje se pečlivé monitorování, pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s chinidinem, zejména u pacientů s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Verapamil: Při současném perorálním podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem, byly C_{max} a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4).

Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení C_{max} přibližně o 180 % a AUC asi o 150 %). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C_{max} zhruba o 90 % a AUC přibližně o 70 %) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení C_{max} asi o 60 % a AUC asi o 50 %).

U pacientů, kteří současně užívají dabigatran-etexilát a verapamil, by dávka přípravku Pradaxa měla být snížena na 220 mg užívaných ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s verapamilem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení C_{max} asi o 10 % a AUC asi o 20 %). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách (viz bod 4.4).

Klarithromycin: Pokud byl klarithromycin podáván v dávce 500 mg dvakrát denně společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků, bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně o 19 % a C_{max} o 15 %, což nevyvolalo žádné obavy ohledně klinické bezpečnosti. Avšak u pacientů léčených dabigatranem nemůže být klinicky relevantní interakce vyloučena, pokud je dabigatran podáván v kombinaci s klarithromycinem. Pokud je dabigatran-etexilát podáván v kombinaci s klarithromycinem, doporučuje se pacienty pečlivě klinicky sledovat, zejména pacienty s krvácením, zvláště pak pokud mají mírnou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin.

Tikagrelor: Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s úvodní dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a C_{max} 1,95násobně (+73 % respektive 95 %). Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně a 1,46násobně (+56% a 46%) u C_{max} . respektive AUC.

Následně uvedené silné inhibitory glykoproteinu P nebyly klinicky hodnoceny, ale z výsledků *in vitro* lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu:

Itrakonazol a cyklosporin: podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně (+49 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně (+65 %) ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo na 1,27násobně (+27 %) a $C_{max,ss}$ dabigatranu na 1,23násobně (+23 %) ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.

Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenou $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.

In vitro bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na glykoprotein P jako byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem glykoproteinu P (everolimus) však naznačují, že inhibice glykoproteinu P takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů glykoproteinu P. Na základě těchto dat se souběžná léčba s takrolimem nedoporučuje.

Posakonazol také inhibuje glykoprotein P do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání přípravku Pradaxa s posakonazolem je nutná opatrnost.

Induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání induktoru P-gp (jako je rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin nebo fenytoin) bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu a je třeba se mu vyhnout (viz body 4.4 a 5.2).

Rifampicin: Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou plazmatickou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici vůči dabigatranu o 67 %. Po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil a v důsledku toho se 7. den od vysazení rifampicinu expozice vůči dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.

Další léčivé přípravky ovlivňující glykoprotein P

Inhibitory proteáz včetně je ritonaviru, jeho kombinací s jinými inhibitory proteáz mají vliv na glykoprotein P (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s přípravkem Pradaxa nedoporučuje.

Substrát glykoproteinu P

Digoxin: Ve studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků byl přípravek Pradaxa podáván spolu s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny hladin digoxinu a žádné klinicky významné změny hladin dabigatranu.

Souběžná léčba selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

Ve studii RE-LY zvyšovaly SSRI a SNRI riziko krvácení ve všech léčebných skupinách.

Žaludeční pH

Pantoprazol: Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace dabigatranu v závislosti na čase. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických studiích podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.

Ranitidin: Současné podávání přípravku Pradaxa spolu s ranitidinem nemělo žádný klinicky významný účinek na rozsah vstřebávání dabigatranu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku se během léčby dabigatran-etexilátem musí vyhnout otěhotnění.

Těhotenství

O užívání dabigatran-etexilátu během těhotenství je k dispozici jen omezené množství údajů. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek Pradaxa nesmí být podáván během těhotenství, pokud není jeho podávání zcela nezbytné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku dabigatranu na kojence během kojení. Kojení by se mělo při léčbě přípravkem Pradaxa přerušit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován účinek na samičí fertilitu ve formě snížení počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší plazmatickou hladinu ve srovnání s pacienty). Žádné jiné účinky na samičí fertilitu nebyly pozorovány. Nedošlo

k žádnému ovlivnění samčí fertility. Při dávkách toxických pro matky (což představuje 5 až 10násobně vyšší plazmatickou hladinu ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení fetální tělesné hmotnosti a snížení embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno zvýšení fetální mortality při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientů).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pradaxa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V pivotalní studii hodnotící prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní bylo celkem 12 042 pacientů léčených dabigatran-etexilátem. Z nich bylo 6059 léčeno dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně a 5983 dostávalo dávku 110 mg dvakrát denně.

Ve 2 aktivně kontrolovaných studiích léčby DVT/PE s názvem RE-COVER a RE-COVER II bylo do analýzy bezpečnosti dabigatran-etexilátu zahrnuto celkem 2456 pacientů. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně. Nežádoucí účinky na oba druhy léčby, tj. dabigatran-etexilát a warfarin, jsou počítány od prvního užití dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po ukončení parenterální léčby (léčebné období pouze s perorálním podáváním). To zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby dabigatranem. Jsou zde zahrnuty všechny nežádoucí účinky, které nastaly během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly během období překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Celkem 2114 pacientů bylo léčeno v aktivně kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a v placebem kontrolované studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE. Všichni pacienti dostávali dávku 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně.

Celkově 22 % pacientů s fibrilací síní, kterým byl podáván přípravek Pradaxa k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie (dlouhodobá léčba až na 3 roky), 14 % pacientů léčených pro DVT/PE a 15 % pacientů, kterým byl podáván přípravek k prevenci DVT/PE, zaznamenalo nežádoucí účinky.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je krvácení, které nastalo celkem přibližně u 16,5 % pacientů s fibrilací síní léčených k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a u 14,4 % pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4% pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a u 10,5 % pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE.

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (TOS), je souhrnný popis závažného krvácení a jakéhokoli krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 5, 6, 7 a 8 níže.

Může se vyskytnout významné nebo závažné krvácení, ačkoli v klinických studiích bylo hlášeno pouze vzácně. Bez ohledu na jeho lokalizaci může toto krvácení vést k poškození zdraví, ohrožení na životě nebo dokonce k úmrtí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky hlášené ve studii prevence tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní a ve studiích léčby a prevence DVT/PE. Nežádoucí účinky jsou rozdělené podle názvů tříd orgánových systémů (TOS) a frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů / Preferovaný název	Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	Léčba a prevence DVT/PE
Poruchy krve a lymfatického systému		
Anémie	Časté	Méně časté
Snížení koncentrace hemoglobinu	Méně časté	Není známo
Trombocytopenie	Méně časté	Vzácné
Snížení hematokritu	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		
Hypersenzitivita na léčivý přípravek	Méně časté	Méně časté
Vyrážka	Méně časté	Méně časté
Svědění	Méně časté	Méně časté
Anafylaktická reakce	Vzácné	Vzácné
Angioedém	Vzácné	Vzácné
Kopřivka	Vzácné	Vzácné
Bronchospasmus	Není známo	Není známo
Poruchy nervového systému		
Intrakraniální krvácení	Méně časté	Vzácné
Cévní poruchy		
Hematom	Méně časté	Méně časté
Krvácení	Méně časté	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Epistaxe	Časté	Časté
Hemoptýza	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté
Bolest břicha	Časté	Méně časté
Průjem	Časté	Méně časté
Dyspepsie	Časté	Časté
Nauzea	Časté	Méně časté
Rektální krvácení	Méně časté	Časté
Krvácení z hemoroidů	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální vřed, včetně jícnového vředu	Méně časté	Méně časté
Zánět žaludku a jícnu	Méně časté	Méně časté
Gastroesofageální reflux	Méně časté	Méně časté
Zvracení	Méně časté	Méně časté
Dysfagie	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální jaterní funkce/ abnormální hodnoty funkčních jaterních testů	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy	Méně časté	Méně časté

Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Kožní krvácení	Časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Hemartros	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Krvácení v místě injekčního vpichu	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katetru	Vzácné	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Traumatické krvácení	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné

Krvácení

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Tabulka 5 uvádí krvácivé příhody rozdělené na závažné a jakékoliv krvácení v pivotní studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Závažné krvácení	342 (2,87 %)	399 (3,32 %)	421 (3,57 %)
Intrakraniální krvácení	27 (0,23 %)	38 (0,32 %)	90 (0,76 %)
Gastrointestinální Krvácení	134 (1,14 %)	186 (1,57 %)	125 (1,07 %)
Fatální krvácení	23 (0,19 %)	28 (0,23 %)	39 (0,33 %)
Méně závažné krvácení	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Jakékoliv krvácení	1 754 (14,74 %)	1 993 (16,56 %)	2 166 (18,37 %)

Závažné krvácení bylo definováno tak, aby splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:

Krvácení spojené se snížením koncentrace hemoglobinu nejméně o 20 g/l nebo vedoucí k transfúzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.

Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu: nitrooční, intrakraniální, intraspinální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem, retroperitoneální krvácení, intraartikulární krvácení nebo krvácení do perikardu.

Závažné krvácení bylo klasifikováno jako život ohrožující, jestliže splnilo jedno nebo více z následujících kritérií:

Fatální krvácení; symptomatické intrakraniální krvácení; pokles hemoglobinu nejméně o 50 g/l; transfúze nejméně 4 jednotek krve nebo erytrocytární masy; krvácení spojené s hypotenzí vyžadující nitrožilní podání inotropních léčivých přípravků; krvácení vyžadující chirurgický zákrok.

Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [$p < 0,05$]. Obě síly dabigatran-etexilátu měly také statisticky významně nižší výskyt všech krvácení. Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 110 mg dvakrát

denně měli výrazně nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 0,80 [p = 0,0026]). Jedinci randomizovaní k podávání dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,47 [p = 0,0008]. Tento účinek byl pozorován zejména pacientů ve věku ≥ 75 let.

Klinická prospěšnost podávání dabigatranu ve srovnání s warfarinem, pokud jde o prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a snížení rizika intrakraniálního krvácení, je zachována napříč jednotlivými podskupinami, například v podskupině s poruchou funkce ledvin, při současném užívání léků, jako jsou antiagregancia nebo inhibitory P-gp a nezávisle na věku. Zatímco riziko závažného krvácení je při podávání antikoagulancií zvýšené u určitých podskupin pacientů, vyšší riziko krvácení u dabigatranu je dáno gastrointestinálním krvácením typicky pozorovaným během prvních 3-6 měsíců po zahájení léčby dabigatran-etexilátem.

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Tabulka 6 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studií RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry - závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení - významně nižší než u warfarinu.

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Pacienti zahrnutí do analýzy bezpečnosti	2456	2462	
Závažná krvácivá příhoda	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Závažné GI krvácení	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrožující krvácení	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Závažná krvácivá příhoda/klinicky významné krvácení	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Jakékoliv krvácení	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Jakékoliv GI krvácení	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Krvácivé příhody pro oba druhy léčby jsou počítány od prvního užití dabigatran-etexilátu nebo warfarinu po přerušení parenterální léčby (pouze v době perorálního léčebného období). To zahrnuje všechny krvácivé příhody, které nastaly během léčby dabigatran-etexilátem. Jsou zde zahrnuty všechny krvácivé příhody, ke kterým došlo během léčby warfarinem, s výjimkou těch, které se vyskytly během období překrývání parenterální léčby a léčby warfarinem.

Definice závažných krvácivých příhod (major bleeding events = MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Krvácivá příhoda byla kategorizována jako závažná krvácivá příhoda (MBE), pokud splnila alespoň jedno z následujících kritérií:

- Fatální krvácení
- Symptomatické krvácení do kritické oblasti nebo orgánu, jako je krvácení intrakraniální, intraspinalní, nitrooční, retroperitoneální, intrartikulární nebo perikardiální nebo intramuskulární s kompartmentovým syndromem. Aby bylo krvácení do kritické oblasti nebo orgánu

klasifikováno jako závažná krvácivá příhoda (MBE), muselo být spojeno se vznikem klinických příznaků.

- Krvácení spojené s poklesem hemoglobinu o 20 g/l (1,24 mmol/l) nebo vyšším, nebo vedoucí k transfuzi nejméně 2 jednotek krve nebo erytrocytární masy.

Tabulka 7 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících dabigatran-etexilát ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin	Poměr rizika oproti warfarinu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	1430	1426	
Závažné krvácení	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniální krvácení	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	4 (0,3 %)	8 (0,5 %)	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nelze vypočítat*
Závažná krvácivá příhoda/klinicky významné krvácení	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Jakékoliv krvácení	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Jakékoliv GI krvácení	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*HR (= poměr rizika) nelze stanovit vzhledem k tomu, že nenastala žádná příhoda ani v jedné z kohort/léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Tabulka 8 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Výskyt MBE a kombinace MBE/CRBE a výskyt jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali dabigatran-etexilát.

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo	Poměr rizika oproti placebu (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	684	659	
Závažné krvácení	(0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Intrakraniální krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	2 (0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažná krvácivá příhoda/klinicky významné krvácení	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)

Jakékoliv krvácení	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakékoliv GI krvácení	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

*HR (= poměr rizika) nelze stanovit vzhledem k tomu, že nenastala žádná příhoda ani v jedné z léčeb

Definice závažných krvácivých příhod (MBE) odpovídala doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis), jak je popsáno v RE-COVER a RE-COVER II.

Infarkt myokardu

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)

Ve studii RE-LY byl roční výskyt infarktu myokardu při podávání dabigatran-etexilátu, ve srovnání s warfarinem, zvýšen z 0,64 % (pro warfarin) na 0,82 % (pro dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně), respektive na 0,81 % (pro dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně) (viz bod 5.1).

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence rekurence DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)

Ve třech aktivně kontrolovaných studiích byl hlášen vyšší výskyt infarktu myokardu u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, než u těch, kteří dostávali warfarin: 0,4 % oproti 0,2 % v krátkodobých studiích RE-COVER a RE-COVER II; a 0,8 % oproti 0,1 % v dlouhodobé studii RE-MEDY. Zvýšení bylo v této studii statisticky významné ($p=0,022$).

Ve studii RE-SONATE, která porovnávala dabigatran-etexilát s placebem, byl výskyt infarktu myokardu 0,1 % u pacientů, kteří dostávali dabigatran-etexilát, a 0,2 % u pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (DVT/PE)

V klinické studii 1160.88 celkem 9 dospívajících pacientů (ve věku 12 až < 18 let) s diagnózou primární VTE dostávalo úvodní perorální dávku dabigatran-etexilátu 1,71 (± 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Na základě koncentrací dabigatranu určených testem dilutovaného trombinového času a na základě klinického hodnocení, byla dávka dabigatran-etexilátu přizpůsobena cílové dávce 2,14 (± 10 %) mg/kg tělesné hmotnosti. Při léčbě se u 2 pacientů (22,1 %) objevily mírné související nežádoucí účinky (gastroezofageální reflux/bolest břicha; abdominální diskomfort) a u 1 pacienta (11,1 %) došlo k nesouvisejícímu závažnému nežádoucímu účinku (rekurence VTE v oblasti nohy) v období po léčbě > 3 dny po ukončení dabigatran-etexilátu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dávky dabigatran-etexilátu překračující dávky doporučené vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení.

V případě podezření na předávkování mohou koagulační testy pomoci při určení rizika krvácení (viz body 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitativní dTT test nebo opakovaná měření dTT dovolí předpovědět dobu, kdy budou dosaženy určité hladiny dabigatranu (viz bod 5.1), také v případě, kdy byla zahájena dodatečná opatření, například dialýza.

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby přípravkem Pradaxa. Neexistuje žádné specifické antidotum dabigatranu. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a zjištěn zdroj krvácení. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza.

Dle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Je možné zvážit podání koncentrátů aktivovaného protrombinového komplexu (např. FEIBA) nebo rekombinantní faktor VIIa nebo koncentráty koagulačních faktorů II, IX a X. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich užitečnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie, jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být nespolehlivé po podání navrhovaných reverzních léčivých přípravků. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. Pozornost je třeba věnovat také podání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregancia. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

V závislosti na místní dostupnosti je možné v případě závažného krvácení zvážit konzultaci s hematologem.

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, přímé inhibitory trombinu, ATC kód: B01AE07.

Mechanismus účinku

Dabigatran-etexilát je proléčivo o malé molekule, které nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát rychle vstřebává a je v plazmě a v játrech konvertován na dabigatran cestou hydrolýzy katalyzované esterázou. Dabigatran je silným kompetitivním, reverzibilním a přímým inhibitorem trombinu, a je hlavní účinnou složkou v plazmě. Protože trombin (serinová proteáza) umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin, jeho inhibice brání vzniku trombu. Dabigatran inhibuje také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vivo* a *ex vivo* u zvířat byla prokázána antitrombotická účinnost a antikoagulační aktivita dabigatranu po intravenózním podání a dabigatran-etexilátu po perorálním podání na různých zvířecích modelech trombózy.

Na základě studií fáze II existuje jasná korelace mezi plazmatickou koncentrací dabigatranu a stupněm antikoagulačního účinku. Dabigatran prodlužuje trombinový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrovaný dilutovaný TT test (dTT test) poskytuje odhad koncentrace dabigatranu v plazmě, kterou lze porovnávat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu.

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Vysoké hodnoty v testu aPTT je nutno interpretovat s opatrností.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou poskytovat vodítko pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace, je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

Geometrický průměr hodnot vrcholových plazmatických koncentrací dabigatranu v rovnovážném stavu měřených přibližně 2 hodiny po podání dávky 150 mg dabigatran-etexilátu v režimu dvakrát denně byl 175 ng/ml s rozpětím 117 – 275 ng/ml (v rozmezí 25. - 75. percentilu). Geometrický průměr minimálních koncentrací dabigatranu měřených v době ranního minima na konci dávkovacího intervalu (tedy 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) byl v průměru 91,0 ng/ml s rozpětím 61,0 – 143 ng/ml (v rozmezí 25. - 75. percentilu).

U pacientů s NVFS léčených v rámci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie dávkou 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 200 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) zvýšený přibližně na trojnásobek horní hranice normálního rozmezí se vztahuje k pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT na 103 sekund,
- aPTT poměr vyšší než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí (prodloužení aPTT na hodnotu kolem 80 sekund) v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) odpovídá 90. percentilu pozorování.

U pacientů léčených pro DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně byl geometrický průměr minimální koncentrace dabigatranu měřené během 10-16 hodin po podání dávky, na konci dávkovacího intervalu (tj. 12 hodin po podání večerní dávky 150 mg dabigatranu) 59,7 ng/ml, s rozmezím 38,6 – 94,5 ng/ml (v rozmezí 25. - 75. percentilu). Pro léčbu DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně

- 90. percentil plazmatických koncentrací dabigatranu měřených v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po předchozí dávce) byl okolo 146 ng/ml,
- ECT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) zvýšený přibližně 2,3krát v porovnání s výchozím stavem, odpovídá pozorovanému 90. percentilu prodloužení ECT 74 sekund,
- 90. percentil aPTT v okamžiku minimální koncentrace (10-16 hodin po podání předchozí dávky) byl 62 sekund, což odpovídá 1,8násobku ve srovnání s výchozím stavem.

U pacientů léčených pro prevenci rekurence DVT a PE dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje.

Klinická účinnost a bezpečnost (SPAF)

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory

Klinický důkaz účinnosti dabigatran-etexilátu pochází ze studie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy = Randomizované hodnocení dlouhodobé antikoagulační léčby), multicentrické, mezinárodní randomizované studie s paralelním uspořádáním skupin, ve které byly srovnávány dvě dávky dabigatran-etexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denně) podávané zaslepeným způsobem s otevřeným podáváním warfarinu u pacientů s fibrilací síní se středním až vysokým rizikem cévní mozkové příhody a systémové embolie. Primárním cílem této studie bylo prokázat, zda dabigatran-etexilát není horší (je non-inferiorní) než warfarin ve snížení výskytu složeného cílového parametru - cévní mozková příhoda a systémová embolie. Bylo také analyzováno, zda je dabigatran účinnější (statistická superiorita).

Ve studii RE-LY bylo randomizováno celkem 18113 pacientů s průměrným věkem 71,5 roku a s průměrným CHADS₂ skóre 2,1. Populaci pacientů tvořili ze 64 % muži, 70 % bylo bělochů a 16 % Asiatů. U pacientů randomizovaných k warfarinu bylo průměrné procento času v terapeutickém rozpětí (TTR) (INR 2-3) 64,4 % (medián TTR 67 %).

Studie RE-LY ukázala, že dabigatran-etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně není horší (je non-inferiorní) než warfarin v prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u jedinců s fibrilací síní, a to při sníženém riziku intrakraniálního krvácení, celkového krvácení a závažného krvácení. Dávka 150 mg dvakrát denně významně snižuje riziko ischemické a krvácivé cévní mozkové příhody, úmrtí z vaskulárních příčin, intrakraniálního krvácení a celkového krvácení ve srovnání s warfarinem. Výskyt závažného krvácení byl u této dávky srovnatelný s warfarinem. Výskyt infarktu myokardu byl ve srovnání s warfarinem mírně zvýšený u dabigatran-etexilátu 110 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,29; p = 0,0929), respektive dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně (poměr rizik 1,27; p = 0,1240). Při zlepšení monitorování INR se pozorované přínosy dabigatran-etexilátu v porovnání s warfarinem snižují.

Tabulky 9-11 uvádí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

Tabulka 9: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody nebo systémové embolie (primární cílový parametr) během sledovaného období studie RE-LY.

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
CMP a/nebo systémová embolie			
Incidence (%)	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)
Poměr rizik vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,90 (0,74; 1,10)	0,65 (0,52; 0,81)	
p superiority	p = 0,2943	p = 0,0001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 10: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod během sledovaného období studie RE-LY.

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda			
Incidence (%)	171 (1,44)	122 (1,01)	186 (1,58)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
hodnota p	0,3828	0,0001	
Systémová embolie			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
hodnota p	0,3099	0,1582	
Ischemická CMP			
Incidence (%)	152 (1,28)	103 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,75 (0,58; 0,97)	
hodnota p	0,3139	0,0296	
Krvácivá CMP			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
hodnota p	< 0,001	< 0,001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 11: Analýza úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárního přežívání během sledovaného období studie RE-LY.

	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Úmrtí ze všech příčin			
Incidence (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
hodnota p	0,1308	0,0517	
Úmrtí z vaskulárních příčin			
Incidence (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
hodnota p	0,2081	0,0430	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulky 12-13 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

Pro primární cílový parametr cévní mozková příhoda a systémová embolie nebyly zjištěny žádné podskupiny (t.j. věk, váha, pohlaví, funkce ledvin, etnikum atd.) s odlišným poměrem rizik ve srovnání s warfarinem.

Tabulka 12: Poměr rizik a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus warfarin
Věk (roky)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ a < 75	0,87 (0,62; 1,20)	0,68 (0,47; 0,96)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,67 (0,49; 0,90)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,65 (0,43; 1,00)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ a < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,47 (0,30; 0,74)
50 ≤ a < 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)

Pro primární cílový parametr bezpečnosti - závažné krvácení - existovala interakce léčebného účinku a věku. Relativní riziko krvácení se u dabigatranu ve srovnání s warfarinem zvyšovalo s věkem.

Relativní riziko bylo nejvyšší u pacientů ve věku 75 let a starších. Souběžná léčba s antiagregancii, ASA nebo klopido-grelem přibližně zdvojnásobuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu. Neexistovala žádná významná interakce léčebných účinků a podskupin dle renálních funkcí a skóre CHADS₂.

Tabulka 13: Poměr rizik a 95% CI pro závažné krvácení podle podskupin

Cíl	Dabigatran-etexilát 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně versus warfarin
Věk (roky)		
< 65	0,33 (0,19; 0,59)	0,36 (0,21; 0,62)
65 ≤ a < 75	0,70 (0,56; 0,89)	0,80 (0,64; 1,00)
≥ 75	1,01 (0,83; 1,23)	1,18 (0,98; 1,43)
≥ 80	1,12 (0,84; 1,49)	1,35 (1,03; 1,77)
CrCL (ml/min)		
30 ≤ a < 50	1,00 (0,77; 1,29)	0,94 (0,72; 1,21)
50 ≤ a < 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)
Podání ASA	0,85 (0,68; 1,05)	0,92 (0,75; 1,14)
Podání klopido-grelu	0,88 (0,56; 1,37)	0,95 (0,62; 1,46)

Pediatrická populace (SPAF)

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace v indikaci prevence tromboembolických příhod (pro informace k použití v pediatrii viz bod 4.2).

Etnický původ (SPAF)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Klinická účinnost a bezpečnost (léčba DVT/PE)

Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (léčba DVT/PE)

Účinnost a bezpečnost byla zkoumána ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených totožných studiích RE-COVER a RE-COVER II s paralelním uspořádáním skupin. Tyto studie srovnávaly dabigatran-etexilát (150 mg 2x denně) s warfarinem (cílové INR 2,0-3,0) u pacientů s akutní DVT a/nebo PE. Primárním cílem těchto studií bylo prokázat, že dabigatran-etexilát není horší (je non-inferiorní) než warfarin ve snížení výskytu primárního cílového parametru, který byl složený z rekurence symptomatické DVT a/nebo PE a s ní spojenými úmrtími během 6měsíčního léčebného období.

V souhrnu studií RE-COVER a RE-COVER II bylo randomizováno celkem 5153 pacientů a 5107 z nich bylo léčeno.

Doba léčby fixní dávkou dabigatranu byla 174,0 dní bez monitorování koagulace. U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián času v léčebném rozmezí (INR 2,0 až 3,0) 60,6 %.

Studie ukázaly, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně není horší (je non-inferiorní) než léčba warfarinem (hranice pro non-inferioritu: RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pro rozdíl rizik a 2,75 pro poměr rizik – hazard ratio).

Tabulka 14: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro souhrn studií RE-COVER a RE-COVER II do konce období po léčbě

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	2553	2554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika proti warfarinu (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % interval spolehlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % interval	0,70; 1,54	0,67; 1,49

spolehlivosti		
Úmrtí ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí ze všech příčin	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Etnický původ (DVT/PE léčba)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (DVT/PE léčba)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace u léčby DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Farmakokinetika a farmakodynamika dabigatran-etexilátu podávaného dvakrát denně po dobu tří po sobě jdoucích dní (celkem 6 dávek) na konci standardní antikoagulační léčby byla hodnocena v otevřené studii bezpečnosti a snášenlivosti u 9 stabilních dospívajících pacientů (věk 12 až < 18 let). Všichni pacienti dostali úvodní perorální dávku 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (80 % dávky dospělých pacientů ve výši 150 mg/70 kg přizpůsobených na hmotnost pacienta). Na základě koncentrací dabigatranu a klinického hodnocení byla dávka následně upravena na cílovou dávku 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (100 % dávky pro dospělé přizpůsobené na hmotnost pacienta). U tohoto malého počtu adolescentů byly tobolky dabigatran-etexilátu očividně snášeny s jen třemi mírnými a přechodnými gastrointestinálními nežádoucími účinky hlášenými dvěma pacienty. Při relativně nízké expozici byla koagulace po 72 hodinách (předpokládaná minimální hladina dabigatranu v rovnovážném stavu nebo blízko podmínek rovnovážného stavu) jen mírně prodloužena s maximem aPTT na 1,60násobku, ECT na 1,86násobku a testem Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) na 1,36 násobku. Plazmatické koncentrace dabigatranu pozorované po 72 hodinách byly relativně nízké, mezi 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml na konečných dávkách mezi 100 mg a 150 mg (geometrický průměr – gMean dávky se normalizoval na celkovou plazmatickou koncentraci dabigatranu 0,493 ng/ml/mg).

Klinická účinnost a bezpečnost (prevence DVT/PE)

Prevence rekurence hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) u dospělých pacientů (prevence DVT/PE)

Byly provedeny dvě randomizované dvojité zaslepené studie s paralelním uspořádáním skupin u pacientů dříve léčených antikoagulační léčbou. RE-MEDY, warfarinem kontrolovaná studie, zahrnovala pacienty již léčené po dobu 3 až 12 měsíců s potřebou další antikoagulační léčby a RE-SONATE, placebem kontrolovaná studie, zahrnovala pacienty již léčené po dobu 6 až 18 měsíců inhibitory vitamínu K.

Cílem studie RE-MEDY bylo porovnat bezpečnost a účinnost perorálního dabigatran-etexilátu (150 mg 2x denně) oproti warfarinu (cílové INR 2,0-3,0) při dlouhodobé léčbě a prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE. Celkem bylo randomizováno 2866 pacientů a 2856 pacientů bylo léčeno. Trvání léčby dabigatran-etexilátem se pohybovalo v rozmezí od 6 do 36 měsíců (medián 534,0 dní). U pacientů randomizovaných k warfarinu byl medián času v terapeutickém rozmezí (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

Studie RE-MEDY prokázala, že léčba dabigatran-etexilátem v dávce 150 mg dvakrát denně není horší (je non-inferiorní) než warfarin (hranice pro non-inferioritu: 2,85 pro poměr rizik - hazard ratio a 2,8 pro rozdíl rizik).

Tabulka 15: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-MEDY

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	1430	1426
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Poměr rizika proti warfarinu (95% interval spolehlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
Hranice pro non-inferioritu	2,85	
Pacienti s příhodou za 18 měsíců	22	17
Kumulativní riziko za 18 měsíců (%)	1,7	1,4
Rozdíl rizika oproti warfarinu (%)	0,4	
95% interval spolehlivosti		
Hranice pro non-inferiorita	2,8	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % interval spolehlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % interval spolehlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtí ve spojitosti s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Úmrtí ze všech příčin	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cílem studie RE-SONATE bylo zhodnotit vyšší účinnost (superioritu) dabigatran-etexilátu oproti placebu v prevenci rekurence symptomatické DVT a/nebo PE u pacientů, kteří již dokončili 6 až 18 měsíců léčby pomocí VKA. Zamýšlenou léčbou bylo 6 měsíců dabigatran-etexilátu v dávce 150 mg dvakrát denně bez potřeby monitorace.

Studie RE-SONATE prokázala, že dabigatran-etexilát byl účinnější (superiorní) oproti placebu v prevenci rekurencí symptomatických příhod DVT/PE zahrnujících nevysvětlená úmrtí, se snížením rizika z 5,6 % na 0,4 % (snížení relativního rizika o 92 % na základě poměru rizik – hazard ratio) během léčebného období ($p < 0,0001$). Všechny sekundární analýzy a analýzy senzitivity primárního cíle a všech sekundárních cílů ukázaly superioritu dabigatran-etexilátu oproti placebu.

Studie zahrnovala observační následné sledování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po přerušení podávání studijní medikace účinek přetrvával až do konce sledování, což svědčí o tom, že se počáteční léčebný účinek dabigatran-etexilátu udržel. Nebyl pozorován žádný rebound efekt. Na konci období

následného sledování byly VTE příhody u pacientů léčených dabigatran-etexilátem 6,9 % oproti 10,7 % ve skupině placebo (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), p=0,0082).

Tabulka 16: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-SONATE.

	Dabigatran-etexilát 150 mg dvakrát denně	Placebo
Počet léčených pacientů	681	662
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Poměr rizika proti placebu (95% interval spolehlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
Hodnota p pro superioritu	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % interval spolehlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtí ve spojitosti s VTE	0 (0)	0 (0)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvětlená úmrtí	0 (0)	2 (0,3 %)
95% interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Úmrtí ze všech příčin	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spolehlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Etnický původ (prevence DVT/PE)

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany.

Pediatrická populace (prevence DVT/PE)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace u prevence DVT/PE (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinické studie prevence tromboembolické nemoci u pacientů s umělou náhradou srdeční chlopně

Studie fáze II hodnotila dabigatran-etexilát a warfarin celkem u 252 pacientů po operační mechanické náhradě srdeční chlopně v časně pooperační době (tj. podávání bylo zahájeno během hospitalizace po operaci) a u pacientů, kteří dostali mechanickou náhradu srdeční chlopně před více než třemi měsíci. U dabigatran-etexilátu bylo pozorováno více tromboembolických příhod (především cévní mozkové příhody a symptomatické/asymptomatické trombózy umělé chlopně) a více krvácivých příhod než u warfarinu. U pacientů v časně pooperační fázi se závažné krvácení projevilo zejména ve formě hemoragických perikardiálních výpotků, hlavně u pacientů, u kterých bylo podávání dabigatran-etexilátu zahájeno časně (tj. v Den 3) po operační náhradě srdeční chlopně (viz bod 4.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je dabigatran-etexilát rychle a úplně konvertován na dabigatran, který je účinnou formou v plazmě. Hydrolytické štěpení proléčiva dabigatran-etexilátu na aktivní dabigatran, které je katalyzováno esterázou, představuje hlavní metabolickou reakci. Absolutní biologická dostupnost dabigatranu po perorálním podání přípravku Pradaxa byla přibližně 6,5 %.

Po perorálním podání přípravku Pradaxa u zdravých dobrovolníků je farmakokinetický profil dabigatranu v plazmě charakterizován rychlým nárůstem plazmatických koncentrací s dosažením C_{\max} do 0,5 až 2,0 hodin po podání.

Absorpce

Studie hodnotící pooperační vstřebávání dabigatran-etexilátu 1 - 3 hodiny po chirurgickém výkonu prokázala jeho relativně pomalou absorpci v porovnání se zdravými dobrovolníky. Objevil se plynulý profil plazmatických koncentrací v čase s absencí výrazných vrcholových plazmatických koncentrací. Vrcholových plazmatických koncentrací je v pooperačním období dosaženo za 6 hodin po podání díky přispívajícím faktorům, jako je anestezie, paréza gastrointestinálního traktu a vliv chirurgického výkonu, a to bez závislosti na perorální formě léčivého přípravku.

V další studii bylo prokázáno, že zpomalení a opoždění absorpce se obvykle objevuje pouze v den operace. V následujících dnech je absorpce dabigatranu rychlá s dosažením vrcholových plazmatických koncentrací za 2 hodiny po podání léčivého přípravku.

Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost dabigatran-etexilátu, ale zpožďuje čas dosažení maximální plazmatické koncentrace o 2 hodiny.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto by celistvost HPMC tobolky měla být vždy v klinické praxi zachována, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu. Proto musí být pacienti upozorněni, aby tobolky neotevírali a nežívali pelety samotné (např. nasypané do jídla nebo do nápoje) (viz bod 4.2).

Distribuce

U lidí byla zjištěna nízká vazba dabigatranu na plazmatické bílkoviny (34 – 35 %), nezávislá na koncentraci. Distribuční objem dabigatranu 60 - 70 l převyšuje objem celkové tělesné vody, což svědčí o středně významné tkáňové distribuci dabigatranu.

C_{\max} a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase byly úměrné dávce. Plazmatické koncentrace dabigatranu vykazaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých dobrovolníků vyššího věku. Po opakovaném podání byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 17.

Biotransformace

Metabolismus a vylučování dabigatranu bylo hodnoceno po podání jednotlivé intravenózní dávky radioaktivně značeného dabigatranu u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Po podání nitrožilní dávky byla radioaktivita spojená s dabigatranem vylučována zejména do moči (85 %). Fekální exkrece tvořila 6 % podané dávky. Celkové množství zpětně zachycené radioaktivity kolísalo mezi 88 – 94 % podané dávky za 168 hodin po jejím podání.

Dabigatran podléhá konjugaci, přičemž vznikají farmakologicky aktivní acylglukuronidy. Existují čtyři polohové izomery, 1-O-, 2-O-, 3-O- a 4-O-acylglukuronid, a na každý z nich připadá méně než 10 % z celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy dalších metabolitů byly zjištěny jen vysoce

citlivými analytickými metodami. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min, což odpovídá rychlosti glomerulární filtrace.

Zvláštní skupiny pacientů

Insuficience ledvin

Ve studích fáze I je expozice (AUC) dabigatranem po perorálním podání přípravku Pradaxa přibližně 2,7krát vyšší u dobrovolníků se středně těžkou insuficiencí ledvin (CrCL mezi 30 - 50 ml/min) než u dobrovolníků bez insuficience ledvin.

U nízkého počtu dobrovolníků s těžkou insuficiencí ledvin (CrCL 10 - 30 ml/min), byla expozice (AUC) vůči dabigatranu přibližně 6krát vyšší a poločas přibližně 2x delší než identické parametry zjištěné u populace bez insuficience ledvin (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Tabulka 17: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkcí ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) poločas [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)

Clearance dabigatranu při hemodialýze byla hodnocena u 7 pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění (ESRD) bez fibrilace síní. Dialýza byla prováděna s rychlostí průtoku dialyzačního roztoku 700 ml/min po dobu čtyř hodin a s krevním průtokem buď 200 ml/min nebo 350-390 ml/min. To vedlo k odstranění 50 % až 60 % koncentrace dabigatranu. Množství léku odstraněného dialýzou je úměrné rychlosti krevního průtoku až k hodnotě rychlosti krevního průtoku 300 ml/min. Antikoagulační aktivita dabigatranu klesla s klesajícími plazmatickými koncentracemi a FK/FD (farmakokineticko-farmakodynamický) vztah nebyl procedurou ovlivněn.

Medián CrCL ve studii RE-LY byl 68,4 ml/min. Téměř polovina pacientů (45,8 %) ve studii RE-LY měla CrCL > 50 - < 80 ml/min. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL mezi 30 - 50 ml/min) měli v průměru 2,29-krát a 1,81-krát vyšší koncentrace dabigatranu v plazmě před podáním dávky a po podání dávky ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CrCL ≥ 80 ml/min).

Medián CrCL ve studii RE-COVER byl 100,4 ml/min. 21,7 % pacientů mělo mírnou poruchu funkce ledvin (CrCL > 50 - < 80 ml/min), a 4,5 % pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCL mezi 30 a 50 ml/min). Pacienti s mírnou respektive středně těžkou poruchou funkce ledvin měli v rovnovážném stavu průměrně 1,8krát respektive 3,6krát vyšší plazmatickou koncentraci dabigatranu před dávkou v porovnání s pacienty s CrCL > 80 ml/min. Podobné hodnoty CrCL byly nalezeny ve studii RE-COVER II.

Medián CrCL ve studii RE-MEDY respektive RE-SONATE byl 99,0 ml/min respektive 99,7 ml/min. 22,9 % a 22,5 % pacientů mělo CrCL > 50 - < 80 ml/min a 4,1 % a 4,8 % mělo CrCL mezi 30 a 50 ml/min ve studii RE-MEDY a RE-SONATE.

Starší pacienti

Studie farmakokinetiky fáze I provedené specificky u pacientů ve vyšším věku prokázaly zvýšení AUC o 40 až 60 % a zvýšení C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici vůči dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY asi o 31 % vyššími minimálními

koncentracemi u jedinců ve věku 75 let a starších a asi o 22 % nižšími minimálními hladinami u jedinců mladších než 65 let ve srovnání s jedinci ve věku mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla zjištěna žádná změna v expozici vůči dabigatranu u 12 jedinců se středně těžkou insuficiencí jater (Child-Pugh B) ve srovnání s 12 kontrolními jedinci (viz body 4.2 a 4.4).

Tělesná hmotnost

Minimální koncentrace dabigatranu byly asi o 20 % nižší u pacientů s tělesnou hmotností > 100 kg ve srovnání s pacienty o hmotnosti 50-100 kg. Většina jedinců (80,8 %) spadala do hmotnostní kategorie od 50 kg do 100 kg a v této skupině nebyly zjištěny zjevné rozdíly (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s hmotností 50 kg a méně jsou k dispozici omezené klinické údaje.

Pohlaví

Pacientky s fibrilací síní měly v průměru o 30 % vyšší minimální koncentrace a koncentrace po podání dávky. Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Etnický původ

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné etnické rozdíly mezi pacienty bělochy, Afroameričany, Hispánci, Japonci nebo Číňany, pokud jde o farmakokinetiku a farmakodynamiku dabigatranu.

Farmakokinetické interakce

Substrátem efluxní pumpy glykoproteinu P je proléčivo dabigatran-etexilát, ale ne dabigatran. Proto bylo hodnoceno současné podávání spolu s inhibitory efluxního přenašeče P-gp (amiodaronem, verapamilem, klarithromycinem, chinidinem, dronedaronem, tikagrelorem a ketokonazolem) a s jeho induktory (rifampicinem) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Studie interakcí *in vitro* neprokázaly žádnou inhibici nebo indukci hlavních izoenzymů cytochromu P450. To bylo potvrzeno *in vivo* studiemi u zdravých dobrovolníků, u kterých nebyly zjištěny žádné interakce mezi touto léčbou a následujícími léčivými látkami: atorvastatin (CYP3A4), digoxin (interakce s transportérem P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly způsobeny nadměrným farmakodynamickým účinkem dabigatranu.

Účinek na fertilitu samic byl pozorován ve formě poklesu počtu nidací a zvýšení prenatální ztráty při dávce 70 mg/kg (5násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek). Při dávkách, které byly pro matky toxické (5násobek až 10násobek plazmatické expoziční hladiny u pacientek), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení tělesné hmotnosti plodů a snížení jejich životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatální a postnatální studii bylo pozorováno zvýšení mortality plodu při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické expoziční hladině 4násobně vyšší než hladina pozorovaná u pacientek).

V celoživotních studiích toxicity u potkanů a myši nebyl nalezen žádný důkaz pro onkogenní potenciál dabigatranu až do maximálních dávek 200 mg/kg.

Dabigatran, účinná složka dabigatran-etexilát-mesylátu, přetrvává v životním prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Náplň tobolek

- Kyselina vinná
- Arabská klovatina
- Hypromelosa
- Dimetikon 350
- Mastek
- Hyprolosa

Obal tobolek

- Karagenan
- Chlorid draselný
- Oxid titaničitý
- Indigokarmín (E 132)
- Oranžová žlut' (E 110)
- Hypromelosa
- Čištěná voda

Černý potiskový inkoust

- Šelak
- Butanol
- Isopropylalkohol
- Ethanol denaturovaný methanolem
- Černý oxid železitý (E172)
- Čištěná voda
- Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr a lahev: 3 roky

Po otevření lahve je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahev

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte lahev dobře uzavřenou.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahující 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku, vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolce (180 tvrdých tobolek) a vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé tobolce (100 tvrdých tobolek) v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech. Dále i krabičky obsahující 6 blistrů (60 x 1) v perforovaných hliníkových jednodávkových bílých blistrech. Blistr se skládá z hliníkové krycí fólie, která je potažena akrylátem kopolymeru polyvinylchlorid-polyvinylacetát (PVCAC akrylát), a která je v kontaktu s přípravkem a hliníkovou spodní fólií s polyvinylchloridem (PVC), která je v kontaktu s přípravkem.

Polypropylenová lahev se šroubovacím uzávěrem obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při užívání tobolek přípravku Pradaxa z blistru dodržujte prosím následující pokyny:

- Vyjítejte tvrdé tobolky odstraněním fólie ze zadní strany blistru.
- Neprotlačujte tvrdé tobolky přes fólii blistru.
- Neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tvrdou tobolku užít.

Při užívání tvrdé tobolky z lahvičky dodržujte prosím následující pokyny:

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/442/009
EU/1/08/442/010
EU/1/08/442/011
EU/1/08/442/012
EU/1/08/442/013
EU/1/08/442/016
EU/1/08/442/019

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. srpna 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 17. ledna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2014

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.