

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 110 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 110 mg dabigatranetexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly s bledomodrým nepriehľadným vrchnákom a bledomodrým nepriehľadným telom veľkosti 1 naplnené žltkastými peletami. Vrchnák kapsuly je označený symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim, telo "R110".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna prevencia žilových trombembolických príhod u dospelých pacientov, ktorí podstúpili elektívnu celkovú chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo celkovú chirurgickú náhradu kolena.

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (NVAF), s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako sú prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak (TIA); vek \geq 75 rokov; srdcové zlyhanie (NYHA trieda \geq II); diabetes mellitus; hypertenzia.

Liečba hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Primárna prevencia žilovej tromboembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku

Odporúčané dávky Pradaxy a dĺžka liečby na primárnu prevenciu žilovej tromboembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčania dávky a dĺžka liečby na primárnu prevenciu žilovej trombembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku

	Nasadenie liečby v deň chirurgického zákroku 1 - 4 hodiny po ukončení chirurgického zákroku	Udržiavacia dávka nasadená prvý deň po chirurgickom zákroku	Dĺžka podávania udržiavacej dávky
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade kolena	jedna kapsula 110 mg Pradaxy	220 mg Pradaxy jedenkrát denne užívaných ako dve kapsuly 110 mg	10 dní
Pacienti po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu			28 – 35 dní
<u>Odporúčané zníženie dávky</u>			
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu CrCl 30 - 50 ml/min)	jedna kapsula 75 mg Pradaxy	150 mg Pradaxy jedenkrát denne užívaných ako dve kapsuly 75 mg	10 dní (náhrada kolenného kĺbu) alebo 28 – 35 dní (náhrada bedrového kĺbu)
Pacienti, ktorí súbežne užívajú verapamil*, amiodarón, chinidín			
Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší			

*Ohľadne informácií týkajúcich sa pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa súbežne liečia verapamilom, pozri časť „Osobitné populácie“.

Pri oboch chirurgických výkonoch, ak nie je zabezpečená hemostáza, sa má začiatok liečby oddialiť. Ak sa liečba nezačne v deň chirurgického výkonu, potom má liečba začať 2 kapsulami jedenkrát denne.

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby Pradaxou

U všetkých pacientov, a hlavne u starších pacientov (> 75 rokov), keďže porucha funkcie obličiek môže byť v tejto vekovej skupine častá:

- Na vylúčenie pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (t.j. CrCl < 30 ml/min) sa má pred začiatkom liečby Pradaxou vyhodnotiť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).
- Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení zníženia funkcie obličiek počas liečby (t.j. pri hypovolémii, dehydratácii a v prípade súbežného použitia určitých liekov).

Metóda, ktorá sa má používať na odhadovanie funkcie obličiek (CrCl v ml/min) je Cockcroft-Gaultova metóda.

Vynechaná dávka

Odporúča sa pokračovať so zostávajúcimi dennými dávkami Pradaxy v rovnakom čase nasledujúci deň.

Nemá sa užívať dvojnásobná dávka, aby sa nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Vysadenie Pradaxy

Liečba Pradaxou sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov treba poučiť, aby sa v prípade výskytu gastrointestinálnych príznakov ako je dyspepsia, skontaktovali s ošetrojúcim lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 24 hodín od podania poslednej dávky Pradaxy (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu Pradaxou:

Liečba parenterálnym antikoagulanciom sa má ukončiť a začať liečba Pradaxou 0-2 hodiny pred časom, keď sa má podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby alebo v čase jej vysadenia v prípade nepretržitej liečby (napr. intravenózne nefrakcionovaný heparín (UFH)) (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Liečba Pradaxou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} 30\text{-}50 \text{ ml/min}$) sa odporúča zníženie dávky (pozri tabuľku 1 vyššie a časti 4.4 a 5.1).

Súbežné užívanie Pradaxy so slabými až stredne silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp), t.j. amiodarónom, chinidínom alebo verapamilom

Dávkovanie sa má znížiť ako je uvedené v tabuľke 1 (pozri tiež časti 4.4 a 4.5). V tomto prípade sa Pradaxa a tieto lieky majú užívať v tom istom čase.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa súbežne liečia verapamilom, sa má zvážiť zníženie dávky Pradaxy na 75 mg denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientov (> 75 rokov) sa odporúča zníženie dávky (pozri tabuľku 1 vyššie a časti 4.4 a 5.1).

Telesná hmotnosť

U pacientov s telesnou hmotnosťou $< 50 \text{ kg}$ alebo $> 110 \text{ kg}$ sú veľmi obmedzené klinické skúsenosti pri odporúčanom dávkovaní. Podľa dostupných klinických a kinetických údajov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2), no odporúča sa dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Nie je dôvod na používanie Pradaxy v skupine pediatrických pacientov na indikáciu: primárna prevencia žilového tromboembolizmu u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu totálnu chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo totálnu chirurgickú náhradu kolena.

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)

Liečba hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

Odporúčané dávky Pradaxy pri indikáciách SPAF, DVT a PE sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dávky odporúčané pri SPAF, DVT a PE

	Odporúčané dávky
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (SPAF)	300 mg Pradaxy užívaných ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne
Liečba hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)	300 mg Pradaxy užívaných ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne po minimálne 5 dňoch liečby parenterálnym antikoagulanciom
<u>Odporúča sa zníženie dávky</u>	
Pacienti vo veku ≥ 80 rokov	denná dávka 220 mg Pradaxy užívaná ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne
Pacienti súbežne užívajúci verapamil	
<u>Zváženie zníženia dávky</u>	
Pacienti vo veku 75 - 80 rokov	denná dávka Pradaxy 300 mg alebo 220 mg sa má zvoliť na základe individuálneho posúdenia tromboembolického rizika a rizika krvácania
Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 - 50 ml/min)	
Pacienti s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofagálnym refluxom	
Iní pacienti so zvýšeným rizikom krvácania	

U pacientov s DVT/PE sa odporúča používať 220 mg Pradaxy podávanej ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne, čo vychádza z farmakokinetických a farmakodynamických analýz a v klinickej praxi sa neskúmalo. Pozri viac nižšie a častiach 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

V prípade neznášanlivosti Pradaxy majú byť pacienti poučení, aby sa okamžite obrátili na svojho ošetrojúceho lekára, ktorý ich prestaví na alternatívne prijateľné možnosti liečby na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, ktoré súvisia s fibriláciou predsiení alebo na DVT/PE.

Vyhodnotenie funkcie obličiek pred liečbou a počas liečby Pradaxou

U všetkých pacientov, a hlavne u starších pacientov (> 75 rokov), keďže porucha funkcie obličiek môže byť v tejto vekovej skupine častá:

- Na vylúčenie pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (t. j. CrCl < 30 ml/min) sa má pred začiatkom liečby Pradaxou vyhodnotiť funkcia obličiek pomocou výpočtu klírensu kreatinínu (CrCl) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).
- Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť aj pri podozrení zníženia funkcie obličiek počas liečby (napr. pri hypovolémii, dehydratácii a v prípade súbežného použitia určitých liekov).

Ďalšie požiadavky u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov vo veku nad 75 rokov:

- Funkcia obličiek sa má počas liečby Pradaxou vyhodnotiť minimálne raz ročne alebo častejšie podľa potreby pri určitých klinických stavoch, pri ktorých je podozrenie, že môže byť funkcia obličiek znížená alebo zhoršená (napr. pri hypovolémii, dehydratácii a v prípade súbežného použitia určitých liekov).

Metóda, ktorá sa má používať na odhadovanie funkcie obličiek (CrCl v ml/min) je Cockcroftova-Gaultova metóda.

Dĺžka používania

Dĺžka používania Pradaxy pri indikáciách SPAF, DVT a PE je uvedená v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dĺžka používania pri SPAF a DVT/PE

Indikácia	Dĺžka používania
SPAF	Liečba má pokračovať dlhodobo.
DVT/PE	Dĺžka liečby sa má po dôkladnom zhodnotení prínosu liečby voči riziku krvácania posúdiť individuálne (pozri časť 4.4). Krátkodobá liečba (minimálne 3 mesiace) má vychádzať z prechodných rizikových faktorov (napr. nedávny chirurgický výkon, úraz, imobilizácia) a dlhšie trvania liečby majú vychádzať z trvalých rizikových faktorov alebo idiopatickej DVT alebo PE.

Vynechaná dávka

Zabudnutá dávka Pradaxy sa môže stále užiť do 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou. Od 6 hodín pred nasledujúcou plánovanou dávkou sa má zabudnutá dávka vynechať.

Nemá sa užívať dvojnásobná dávka, aby sa nahradili vynechané dávky.

Vysadenie Pradaxy

Liečba Pradaxou sa nemá vysadiť bez lekárskeho odporúčenia. Pacientov treba poučiť, aby sa v prípade výskytu gastrointestinálnych príznakov ako je dyspepsia, skontaktovali s ošetrovateľom lekárom (pozri časť 4.8).

Prechod z liečby

Pradaxou na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami:

Pred prechodom na liečbu parenterálnymi antikoagulanciami sa odporúča počkať 12 hodín od podania poslednej dávky Pradaxy (pozri časť 4.5).

Parenterálnymi antikoagulanciami na liečbu Pradaxou:

Liečba parenterálnym antikoagulanciom sa má ukončiť a začať liečba Pradaxou 0-2 hodiny pred časom, keď sa má podať nasledujúca dávka predchádzajúcej liečby alebo v čase jej vysadenia (napr. intravenóznym nefrakcionovaným heparínom (UFH)) (pozri časť 4.5).

Pradaxou na antagonisty vitamínu K (VKA):

Začiatok podávania VKA sa má upraviť na základe CrCl nasledovne:

- CrCl \geq 50 ml/min, VKA sa má začať podávať 3 dni pred prerušením liečby Pradaxou,
- CrCl \geq 30- < 50 ml/min, VKA sa má začať podávať 2 dni pred prerušením liečby Pradaxou.

Keďže Pradaxa môže zvýšiť medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, INR), INR bude lepšie odrážať účinok VKA až po minimálne 2 dňoch od ukončenia užívania Pradaxy. Dovtedy sa majú hodnoty INR interpretovať s opatrnosťou.

VKA na Pradaxu:

Antagonisty vitamínu K sa majú vysadiť. Pradaxu možno podať hneď ako je INR < 2,0.

Kardioverzia (SPAF)

Počas kardioverzie môžu pacienti ostať liečení Pradaxou.

Katétrová ablácia pri fibrilácii predsiení (SPAF)

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe Pradaxou v dávke 110 mg dvakrát denne.

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) so stentovaním (SPAF)

Pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení podstupujúcich PKI so stentovaním možno po dosiahnutí hemostázy liečiť Pradaxou v kombinácii s antiagreganciami (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Informácie o úprave dávok v tejto populácii sú uvedené v tabuľke 2 vyššie.

Pacienti s rizikom krvácania

Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (pozri časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) sa majú dôsledne klinicky monitorovať (hľadanie príznakov krvácania lebo anémie). Po vyhodnotení možného prospechu a rizika u každého pacienta sa má podľa uváženia lekára pristúpiť k úprave dávky (pozri tabuľku 2 vyššie). Koagulačné testy (pozri časť 4.4) môžu pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, ktoré je vyvolané nadmernou expozíciou dabigatranu. Ak sa u pacientov s vysokým rizikom krvácania zistí nadmerná expozícia dabigatranu, odporúča sa podať zníženú dávku 220 mg ako jednu 110 mg kapsulu dvakrát denne. Ak sa vyskytne klinický závažný krvácanie, liečba sa má prerušiť.

U jedincov s gastritídou, ezofagitídou alebo gastroezofageálnym refluxom možno z dôvodu zvýšeného rizika veľkého gastrointestinálneho krvácania zvážiť zníženie dávky (pozri tabuľku 2 vyššie a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Liečba Pradaxou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCr < 30 ml/min) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl 50 - ≤ 80 ml/min) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-50 ml/min) odporúčaná dávka Pradaxy je tiež 300 mg podaná ako jedna 150 mg kapsula dvakrát denne. Avšak u pacientov s vysokým rizikom krvácania sa má zvážiť zníženie dávky Pradaxy na 220 mg podaných ako jedna 110 mg kapsula dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča dôsledné klinické sledovanie.

Súbežné užívanie Pradaxy so slabými až stredne silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp), t.j. amiodarónom, chinidínom alebo verapamilom

Pri súbežnom použití amiodarónu alebo chinidínu nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

U pacientov, ktorí dostávajú súbežne verapamil, sa odporúča znížiť dávku (pozri tabuľku 2 vyššie a časti 4.4 a 4.5). V tomto prípade sa majú Pradaxa a verapamil užívať v tom istom čase.

Telesná hmotnosť

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2), no u pacientov s telesnou hmotnosťou < 50 kg sa odporúča dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Nie je dôvod na používanie Pradaxy v skupine pediatrických pacientov na indikáciu: prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s NVAF.

Bezpečnosť a účinnosť Pradaxy u detí od narodenia do veku menej než 18 rokov neboli pre indikáciu DVT/PE doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8 a 5.1, no neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Pradaxa je určená na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla. Pradaxa sa má prehltnúť v celku a zapiť pohárom vody, aby sa zabezpečil prechod kapsuly do žalúdka.

Pacienti musia byť poučení, aby neotvárali kapsulu, pretože to môže zvýšiť riziko krvácania (pozri časti 5.2 a 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min)
- Aktívne klinicky významné krvácanie
- Lézie alebo stavy, ak sa považujú za významný rizikový faktor veľkého krvácania. Toto môže zahŕňať súčasné alebo nedávne gastrointestinálne vredy, prítomnosť zhubných nádorov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo miechy, nedávny chirurgický

výkon na mozgu, mieche alebo očiach, nedávna intrakraniálna hemorágia, známe ezofageálne varixy alebo pri podozrení na ne, arteriovenózne malformácie, vaskulárne aneurizmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality

- Súbežná liečba akýmkoľvek inými antikoagulantmi napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín atď.), derivátmi heparínu (fondaparín atď.), perorálnymi antikoagulantmi (warfarín, rivaroxaban, apixaban atď.) s výnimkou špecifických situácií. Sú to zmeny antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) v prípade podávania takých dávok UFH, aké sú potrebné na udržanie priechodnosti centrálného venózneho katétra alebo artériového katétra, alebo v prípade podávania UFH počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsieni (pozri časť 4.5)
- Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene s očakávaným vplyvom na prežitie
- Súbežná liečba nasledovnými silnými inhibítormi P-gp: systémovo podávaným ketokonazolom, cyklosporínom, itraconazolom a dronedarónom (pozri časť 4.5)
- Pacienti s umelými náhradami srdcových chlopní vyžadujúci antikoagulačnú liečbu (pozri časť 5.1)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko hemorágie

Pradaxa sa má používať pri stavoch so zvýšeným rizikom krvácania alebo pri súbežnom užívaní liekov ovplyvňujúcich hemostázu inhibíciou agregácie krvných doštičiek s opatrnosťou. Počas liečby Pradaxou sa môže krvácanie vyskytnúť na akomkoľvek mieste. Neobjasniteľný pokles hemoglobínu a/alebo hematokritu či krvného tlaku má viesť k preskúmaniu miesta krvácania.

V prípadoch život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania, keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku dabigatranu, je k dispozícii antidotum (Praxbind, idarucizumab) (pozri časť 4.9).

V klinických skúšaní sa Pradaxa spájala so zvýšeným výskytom veľkých gastrointestinálnych (GI) krvácaní. Zvýšené riziko bolo pozorované u starších pacientov (≥ 75 rokov) pri dávkovacom režime 150 mg dvakrát denne. Ďalšie rizikové faktory (pozri tiež tabuľku 4) zahŕňajú súbežnú liečbu inhibítormi agregácie krvných doštičiek, ako sú klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), ako aj prítomnosť ezofagitídy, gastritídy alebo gastroezofageálneho refluxu.

Rizikové faktory

Tabuľka 4 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

Tabuľka 4: Rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania

Farmakodynamické a kinetické faktory	<u>Vek > 75 rokov</u>
Faktory, ktoré zvyšujú plazmatické hladiny dabigatranu	<p><u>Závažné:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stredne závažná porucha funkcie obličiek (30-50 ml/min CrCl) • Silné inhibítory P-gp (pozri časť 4.3 a 4.5) • Súbežná liečba miernym až stredne silným inhibítorom P-gp (napr. amiodarón, verapamil, chinidín a tikagrelor, pozri časť 4.5) <p><u>Menej závažné:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nízka telesná hmotnosť (< 50 kg)
Farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5)	<ul style="list-style-type: none"> • ASA a iné inhibítory agregácie krvných doštičiek, napr. klopidogrel • NSAID • SSRI alebo SNRI • Iné lieky, ktoré môžu narušiť hemostázu
Ochorenia / zákroky s osobitnými rizikami krvácania	<ul style="list-style-type: none"> • Vrodené alebo získané poruchy zrážavosti • Trombocytopenia alebo funkčné poruchy trombocytov • Nedávna biopsia, veľká trauma • Bakteriálna endokarditída • Ezofagitída, gastritída a gastroezofageálny reflux

U pacientov < 50 kg sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.2).

Bezpečnostné opatrenia a liečba hemoragického rizika

Ohľadne informácií o liečbe krvácajúcich komplikácií, pozri aj časť 4.9.

Posúdenie prínosu a rizika

Prítomnosť lézií, stavov, procedúr a/alebo farmakologickej liečby (ako sú NSAID, antiagregancia, SSRI a SNRI, pozri časť 4.5), ktoré významne zvyšujú riziko veľkého krvácania, si vyžaduje dôkladné vyhodnotenie pomeru prospechu voči rizikám. Pradaxu možno podať len ak prospech prevyšuje riziko krvácania.

Dôsledné klinické sledovanie

Počas celej liečby sa odporúča dôsledné sledovanie príznakov krvácania alebo anémie, najmä pri kombinácii rizikových faktorov (pozri tabuľku 4 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní Pradaxy s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výskytu krvácania u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.5).

Dôsledné sledovanie príznakov krvácania sa odporúča u pacientov, ktorí sa súbežne liečia NSAID (pozri časť 4.5).

Ukončenie liečby Pradaxou

Pacienti, u ktorých sa vyvinie akútne zlyhanie obličiek, musia ukončiť užívanie Pradaxy (pozri tiež časť 4.3).

Ak sa vyskytne závažné krvácanie, liečba sa musí prerušiť, treba zistiť príčinu krvácania a môže sa zvážiť použitie antidota Praxbindu (idarucizumab) (pozri časť 4.9 „Liečba krvávacích komplikácií“).

Zníženie dávky

Ako je uvedené v časti 4.2, zníženie dávky sa má buď zvážiť, alebo sa odporúča.

Použitie inhibítorov protónovej pumpy

Na prevenciu krvácania do gastrointestinálneho traktu možno zvážiť podávanie inhibítora protónovej pumpy (*proton-pump inhibitor*, PPI).

Laboratórne koagulačné parametre

Aj keď vo všeobecnosti sa pri Pradaxe nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie, meranie dabigatranu v súvislosti s antikoaguláciou môže byť prospešné, aby sa v prítomnosti ďalších rizikových faktorov zistila nadmerne vysoká expozícia dabigatranu.

Dilučný trombínový čas (dTT), ekarínový koagulačný čas (ECT) a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) môžu poskytnúť užitočné informácie, no vzhľadom na variabilitu medzi testami sa výsledky majú interpretovať opatrne (pozri časť 5.1). U pacientov užívajúcich Pradaxu je test medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) nespoľahlivý a hlásili sa falošne pozitívne zvýšenia INR. Preto sa testy INR nemajú vykonávať.

Tabuľka 5 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania (pozri časť 5.1)

Tabuľka 5: Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	Indikácia	
	Primárna prevencia žilovej trombembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku	SPAF a DVT/PE
dTT [ng/ml]	> 67	> 200
ECT [x-násobok hornej hranice normy]	Žiadne údaje	> 3
aPTT [x-násobok hornej hranice normy]	> 1,3	> 2
INR	Nemá sa robiť	Nemá sa robiť

Použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhody

Môže sa zvážiť použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlej ischemickej cievnej mozgovej príhody vtedy, ak pacient vykazuje také dTT, ECT alebo aPTT, ktorých hladiny podľa lokálneho referenčného rozpätia neprevyšujú hornú hranicu normy (ULN).

Chirurgický výkon a zákroky

Pacienti, ktorí užívajú Pradaxu a podstupujú chirurgický výkon alebo invazívne zákroky, majú zvýšené riziko krvácania. Preto sa pri chirurgických zákrokoch môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby Pradaxou.

Počas kardioverzie môže pacient zostať na Pradaxe. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o liečbe Pradaxou v dávke 110 mg dvakrát denne u pacientov podstupujúcich katérovú abláciu pri fibrilácii predsiení (pozri časť 4.2).

Opatrnosť je potrebná pri dočasnom prerušení liečby z dôvodu zákrokov a vyžaduje sa kontrola antikoagulácie. U pacientov s insuficienciou obličiek môže byť klírens dabigatranu dlhší (pozri časť 5.2). Toto sa má pred akýmikoľvek zákrokmi zohľadniť. V takýchto prípadoch môže na zistenie toho, či je hemostáza ešte vždy zhoršená, pomôcť koagulačný test (pozri časti 4.4 a 5.1).

Akútne chirurgické zákroky alebo akútne vyšetrenia

Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Keď je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku, je k dispozícii antidotum Pradaxy (Praxbind, idarucizumab).

Prerušenie liečby dabigatranom vystavuje pacientov trombotickému riziku, ktoré spôsobuje ich základné ochorenie. Liečba Pradaxou sa môže opätovne začať 24 hodín od podania Praxbindu (idarucizumab), ak je pacient klinicky stabilný a ak sa dosiahla adekvátna hemostáza.

Subakútny chirurgický výkon/zárok

Podávanie Pradaxy sa má dočasne prerušiť. Ak je to možné, chirurgický výkon / zárok sa má odložiť najmenej o 12 hodín od podania poslednej dávky. Ak sa chirurgický výkon odložiť nedá, môže sa zvýšiť riziko krvácania. Toto riziko krvácania sa má posúdiť v porovnaní s nutnosťou zákroku.

Elektívne chirurgické výkony

Ak je to možné, podávanie Pradaxy sa má prerušiť na aspoň 24 hodín pred invazívnymi alebo chirurgickými výkonmi. U pacientov s vyšším rizikom krvácania alebo pri závažných chirurgických výkonoch, pri ktorých môže byť potrebná úplná hemostáza, zvážte ukončenie podávania Pradaxy na 2 - 4 dni pred chirurgickým výkonom.

Tabuľka 6 sumarizuje zásady vysadenia liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom.

Tabuľka 6: Zásady vysadenia liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom

Funkcia obličiek (CrCl v ml/min)	Odhadovaný polčas (hodiny)	Pred elektívnym chirurgickým zákrokom sa má Pradaxa vysadiť	
		Vysoké riziko krvácania alebo veľký chirurgický výkon	Štandardné riziko
≥ 80	~ 13	2 dni pred	24 hodín pred
≥ 50- < 80	~ 15	2-3 dni pred	1-2 dni pred
≥ 30- < 50	~ 18	4 dni pred	2-3 dni pred (> 48 hodín)

Spinálna anestézia/epidurálna anestézia/lumbálna punkcia

Výkon, ako je spinálna anestézia, si môže vyžadovať úplnú funkciu hemostázy.

Riziko spinálnych alebo epidurálnych hematómov sa môže zvýšiť v prípadoch traumatických alebo opakovaných punkcií a predĺženým používaním epidurálnych katérov. Po odstránení katétra má pred podaním prvej dávky Pradaxy uplynúť interval minimálne 2 hodín. Títo pacienti si vyžadujú častejšie sledovanie neurologických znakov a symptómov spinálnych alebo epidurálnych hematómov.

Pooperačná fáza

Po invazívnom zákroku alebo chirurgickom výkone sa má v liečbe Pradaxou pokračovať, prípadne sa má začať, a to čo najskôr potom, ako to umožňuje klinický stav a bola dosiahnutá adekvátna hemostáza.

Pacienti s rizikom krvácania alebo pacienti s rizikom nadmernej expozície, najmä pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-50 ml/min), sa majú liečiť s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pacienti s vysokým rizikom mortality po chirurgickom výkone a s vnútornými rizikovými faktormi trombembolických príhod

U týchto pacientov sú dostupné obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti Pradaxy, preto sa majú liečiť s opatnosťou.

Operácia fraktúry bedrového kĺbu

U pacientov, ktorí podstupujú operáciu fraktúry bedrového kĺbu, nie sú dostupné údaje o použití Pradaxy. Liečba sa preto neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Pacienti so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov > 2-násobok ULN boli z hlavných klinických skúšaní vylúčení. V tejto podskupine pacientov nie sú dostupné skúsenosti s liečbou, a preto sa použitie Pradaxy v tejto skupine pacientov neodporúča. Porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene, pri ktorom sa predpokladá akýkoľvek vplyv na prežitie, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Interakcia s induktormi P-gp

Predpokladá sa, že súbežné podávanie induktorov P-gp vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií dabigatranu a má sa mu vyhnúť (pozri časti 4.5 a 5.2).

Infarkt myokardu (IM)

Vo fáze III štúdie RE-LY (SPAF, pozri časť 5.1) celkový pomer IM bol 0,82, 0,81 a 0,64 % /rok po dabigatranetexiláte 110 mg dvakrát denne, dabigatranetexiláte 150 mg dvakrát denne a warfaríne, jednotlivo, zvýšenie relatívneho rizika dabigatranu bolo 29 % a 27 % v porovnaní s warfarínom. Bez ohľadu na liečbu sa v nasledovných podskupinách s podobným relatívnym rizikom pozorovalo najvyššie absolútne riziko infarktu myokardu (IM): pacienti s predchádzajúcim IM, pacienti ≥ 65 rokov s diabetes mellitus alebo koronárnym arteriálnym ochorením, pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 40 %, pacienti so stredne závažnou dysfunkciou obličiek. Ďalej sa zvýšené riziko IM pozorovalo u pacientov, ktorí súbežne užívali kyselinu acetylsalicylovú plus klopidogrel alebo samotný klopidogrel.

V troch aktívne kontrolovaných štúdiách DVT/PE fázy III sa hlásil vyšší pomer IM u pacientov, ktorí dostávali dabigatranetexilát než u tých, ktorí dostávali warfarín: 0,4 % voči 0,2 % v krátkodobých štúdiách RE-COVER a RE-COVER II; a 0,8 % voči 0,1 % v dlhodobej klinickej štúdii RE-MEDY. V tejto štúdii bolo zvýšenie štatisticky významné ($p=0,022$).

V štúdii RE-SONATE, ktorá porovnávala dabigatranetexilát voči placebo bol pomer IM 0,1 % u pacientov, ktorí dostávali dabigatranetexilát a 0,2 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pacienti s aktívnym nádorom (DVT/PE)

U pacientov s DVT/PE a aktívnym nádorom nie je účinnosť a bezpečnosť stanovená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s transportérmi

Dabigatranetexilát je substrát pre efluxný transportér P-gp. Predpokladá sa, že súbežné podávanie inhibítorov P-gp (pozri tabuľku 7) bude mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie dabigatranu.

Ak nie je inak špecificky popísané, vyžaduje sa dôsledné klinické sledovanie (hľadanie znakov krvácania alebo anémie), ak sa dabigatran súbežne podáva so silnými inhibítormi P-gp. Pri kombinácii s niektorými inhibítormi P-gp sa môže vyžadovať zníženie dávky (pozri časti 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

Tabuľka 7: Interakcie s transportérmi

<i>Inhibítory P-gp</i>	
<i>Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)</i>	
Ketokonazol	Ketokonazol zvýšil po jednorazovej perorálnej dávke 400 mg celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu na 2,38-násobok a C_{max} na 2,35-násobok, a po viacnásobnom podaní ketokonazolu 400 mg perorálne raz denne na 2,53-násobok a 2,49-násobok.
Dronedarón	Keď sa dabigatranetexilát a dronedarón podávali v tom istom čase, celkové hodnoty $AUC_{0-\infty}$ dabigatranu po opakovanom podávaní 400 mg dronedarónu dvakrát denne sa zvýšili na asi 2,4-násobok a C_{max} na 2,3-násobok, a po jednorazovej dávke 400 mg na asi 2,1-násobok a 1,9-násobok.
Itrakonazol, cyklosporín	Na základe výsledkov <i>in vitro</i> možno očakávať podobný účinok ako pri ketokonazole.
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> sa zistilo, že takrolimus má porovnateľnú úroveň inhibičného účinku na P-gp, aká bola pozorovaná pri itrakonazole a cyklosporíne. Dabigatranetexilát v kombinácii s takrolimom nebol klinicky skúmaný. Lenže obmedzené klinické údaje s iným P-gp substrátom (everolimus) naznačujú, že inhibícia P-gp takrolimom je slabšia ako tá, aká sa zistila pri silných P-gp inhibítormi.
<i>Pri súbežnom používaní je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Keď sa dabigatranetexilát (150 mg) podával súbežne s perorálnou formou verapamilu, C_{max} a AUC dabigatranu sa zvýšili, no rozsah tejto zmeny sa líšil v závislosti od času podania a liekovej formy verapamilu (pozri časti 4.2 a 4.4). Najväčšie zvýšenie expozície dabigatranu sa pozorovalo pri podaní prvej dávky verapamilu s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podala jednu hodinu pred užitím dabigatranetexilátu (zvýšenie C_{max} približne na 2,8-násobok a AUC približne na 2,5-násobok). Účinok sa postupne znižoval pri podávaní verapamilu s predĺženým uvoľňovaním (zvýšenie C_{max} približne na 1,9-násobok a AUC približne na 1,7-násobok) alebo s podaním viacnásobnej dávky verapamilu (C_{max} zvýšená približne na 1,6-násobok a AUC približne na 1,5-násobok).

	Pri podaní verapamilu 2 hodiny po podaní dabigatranetexilátu sa nepozorovali žiadne významné interakcie (zvýšenie C_{max} približne na 1,1-násobok a AUC približne na 1,2-násobok). Toto sa vysvetľuje úplnou absorpciou dabigatranu ukončenou po 2 hodinách.
Amiodarón	Pri súbežnom podaní Pradaxy s jednorazovou perorálnou dávkou 600 mg amiodarónu sa rozsah a rýchlosť vstrebávania amiodarónu a jeho aktívneho metabolitu DEA esenciálne nemenili. AUC dabigatranu sa zvýšila približne na 1,6-násobok a C_{max} na 1,5-násobok. Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu môže existovať možnosť interakcie aj týždeň po vysadení amiodarónu (pozri časti 4.2 a 4.4).
Chinidín	Chinidín sa podával ako 200 mg dávka každé dve hodiny až do dosiahnutia celkovej dávky 1 000 mg. Dabigatranetexilát sa podával dvakrát denne v priebehu troch po sebe nasledujúcich dní, na tretí deň buď s chinidínom, alebo bez chinidínu. $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa pri súbežnom podávaní chinidínu zvýšila v priemere na 1,53-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,56-násobok (pozri časti 4.2 a 4.4).
Klaritromycín	Po podaní klaritromycínu (500 mg dvakrát denne) zdravým dobrovoľníkom súbežne s dabigatranetexilátom sa pozorovalo zvýšenie AUC približne na 1,19-násobok a C_{max} približne na 1,15-násobok.
Tikagrelor	Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatranetexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a C_{max} na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre C_{max} a na 1,46-násobok pre AUC. Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatranetexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,49-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,65-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatranetexilátu. Ak sa podala záťažová dávka 180 mg tikagreloru 2 hodiny po 110 mg dabigatranetexilátu (v rovnovážnom stave), zvýšenie $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatranetexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť. Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatranetexilátu zvýšilo upravenú $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu na 1,26-násobok a $C_{max,ss}$ na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatranetexilátu.
Posakonazol	Posakonazol takisto do určitej miery inhibuje P-gp, ale nebol klinicky skúmaný. Pri súbežnom podávaní Pradaxy a posakonazolu je potrebná zvýšená opatrnosť.
<i>Induktory P-gp</i>	
<i>Súbežnému používaniu sa má vyhnúť</i>	
napr. rifampicin, ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamazepín alebo fenytoín	Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu. Premedikácia skúšobným induktorom rifampicínom v dávke 600 mg raz denne počas 7 dní znížila celkové maximálne koncentrácie dabigatranu o 65,5 % a celkovú expozíciu o 67 %. Indukčný účinok sa znížil, následkom čoho sa expozícia dabigatranu priblížila k referenčnej hodnote na 7. deň po ukončení liečby rifampicínom. Po ďalších 7 dňoch sa nepozorovalo žiadne ďalšie zvýšenie biologickej dostupnosti,

<u>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</u>	
<i>Súbežné používanie sa neodporúča</i>	
napr. ritonavir a jeho kombinácie s inými proteázovými inhibítormi	Inhibítory proteázy ovplyvňujú P-gp (buď ako inhibítor alebo ako induktor). Neskúmali sa, a preto sa neodporúča liečba týmtito liekmi súbežne s Pradaxou.
<u>Substráty P-gp</u>	
Digoxín	V štúdií vykonanej na 24 zdravých osobách pri súbežnom podávaní Pradaxy s digoxínom sa nepozorovali zmeny digoxínu a žiadne klinicky významné zmeny expozície dabigatranu.

Antikoagulanciá a antiagregačné lieky

Existuje len obmedzená skúsenosť s nasledujúcimi liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania v prípade, že sa podávajú súbežne s Pradaxou: antikoagulanciá ako je nefrakcionovaný heparín (UFH), nízkomolekulárne heparíny (LMWH) a deriváty heparínu (fondaparinux, desirudin), trombolytické lieky a antagonisy vitamínu K, rivaroxaban alebo iné perorálne antikoagulanciá (pozri časť 4.3) a antiagregačné lieky, ako sú antagonisy receptorov GPIIb/IIIa, tiklopidín, prasugrel, tikagrelor, dextrán a sulfínyprazón (pozri časť 4.4).

Z údajov získaných v štúdií RE-LY fázy III (pozri časť 5.1) sa zistilo, že súbežná liečba ďalšími perorálnymi alebo parenterálnymi antikoagulanciami zvyšuje mieru výskytu rozsiahleho krvácania v prípade dabigatranetexilátu, ako aj v prípade warfarínu, približne 2,5-násobne, čo sa vzťahuje prevažne na situácie prechodu z jedného antikoagulancia na druhé (pozri časť 4.3). Súbežné používanie liekov proti zrážaniu krvi, ASA alebo klopidogrelu navyše približne dvojnásobne zvyšuje mieru výskytu rozsiahleho krvácania v prípade dabigatranetexilátu, ako aj v prípade warfarínu (pozri časť 4.4).

UFN možno podať v dávkach potrebných na udržanie priechodnosti centrálného venózneho katétra alebo artériového katétra, alebo počas katérovej ablácie pri fibrilácii predsiení (pozri časť 4.3).

Tabuľka 8: Interakcie s antikoagulanciami a antiagregačnými liekmi

NSAID	NSAID podávané na krátkodobú analgéziu neukázali súvislosť so zvýšeným rizikom krvácania, ak sa podávali v kombinácii s dabigatranetexilátom. Pri chronickom používaní NSAID v štúdií RE-LY sa zvýšilo riziko krvácania o približne 50 % pri dabigatranetexiláte aj warfaríne.
Klopidogrel	U mladých, zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia nevedlo súbežné podávanie dabigatranetexilátu a klopidogrelu k ďalšiemu predĺženiu časov kapilárneho krvácania v porovnaní s monoterapiou klopidogrelom. Ďalej $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulácia meraná ako účinok dabigatranu alebo inhibícia agregácie trombocytov, rovnako ako merania účinku klopidogrelu, zostali pri porovnaní kombinovanej liečby s príslušnými monoterapiami v podstate nezmenené. Nárazová dávka 300 mg alebo 600 mg klopidogrelu zvýšila $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu o približne 30 - 40 % (pozri časť 4.4).

ASA	Súbežné podávanie ASA a 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne môže zvýšiť riziko akéhokoľvek krvácania z 12 % na 18 % po užití 81 mg ASA a na 24 % po 325 mg ASA (pozri časť 4.4).
LMWH	Súbežné použitie LMWH, ako je enoxaparín, s dabigatranetexilátom sa špeciálne neskúmalo. Po prechode z 3-dňovej liečby 40 mg enoxaparínu s.c. jedenkrát denne sa 24 hodín po poslednej dávke enoxaparínu mierne znížila expozícia dabigatranu oproti expozícii po podaní samotného dabigatranetexilátu (jednorazová dávka 220 mg). Vyššia aktivita anti-FXa/FIIa sa pozorovala po podaní dabigatranetexilátu u pacientov predliečených enoxaparínom v porovnaní s tými, ktorí boli liečení samotným dabigatranetexilátom. Predpokladá sa, že je to v dôsledku pretrvávajúceho účinku liečby enoxaparínom a nepovažuje sa to za klinicky významné. Ďalšie antikoagulačné testy sa v súvislosti s dabigatranom po predliečení enoxaparínom významne nemenili.

Ďalšie interakcie

Tabuľka 9: Ďalšie interakcie

<i>Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI)</i>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách štúdie RE-LY.
<i>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</i>	
Pantoprazol	Pri súbežnom podávaní Pradaxy s pantoprazolom sa pozoroval pokles AUC dabigatranu približne o 30 %. Pantoprazol a iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) sa podávali s Pradaxou v klinických skúšaníach a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok Pradaxy.
Ranitidín	Ranitidín podávaný spolu s Pradaxou nemal klinicky významný účinok na rozsah absorpcie dabigatranu.

Interakcie súvisiace s dabigatranetexilátom a metabolickým profilom dabigatranu

Dabigatranetexilát a dabigatran sa nemetabolizujú cez systém cytochrómu P450 a nemajú *in vitro* účinky na enzýmy cytochrómu P450 u ľudí. Preto sa v súvislosti s dabigatranom neočakávajú interakcie s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku sa majú vyhnúť gravidite počas liečby Pradaxou.

Gravidita

O používaní Pradaxy u gravidných žien existujú len obmedzené údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Pradaxa sa má podávať počas gravidity, len ak je to naozaj nevyhnutné.

Dojčenie

Neexistujú klinické údaje týkajúce sa vplyvu dabigatranu na deti počas dojčenia. Počas liečby Pradaxou sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa pri 70 mg/kg (predstavujúcich 5-násobne vyššiu plazmatickú hladinu expozície v porovnaní s pacientmi) pozoroval účinok na plodnosť samíc vo forme znížených implantácií a zvýšených preimplantačných strát. Žiadne iné účinky na plodnosť samíc sa nepozorovali. Plodnosť samcov nebola ovplyvnená. Pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (predstavujúcich 5 až 10-násobne vyššiu plazmatickú hladinu expozície v porovnaní s pacientmi), sa u potkanov a králikov pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov a znížená embryofetálna životaschopnosť popri zvýšených fetálnych zmenách. V pre- a postnatálnej štúdii sa pozorovala zvýšená mortalita plodov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (dávka zodpovedajúca plazmatickej hladine expozície 4-násobne vyššej než sa pozorovala u pacientov).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pradaxa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Pradaxy sa posudzovala v desiatich štúdiách fázy III zahŕňajúcich 23 393 pacientov liečených Pradaxou (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Počet skúmaných pacientov a maximálna denná dávka v štúdiách fázy III

Indikácia	Počet pacientov liečených Pradaxou	Maximálna denná dávka
Primárna prevencia žilovej trombózie pri ortopedickom chirurgickom zákroku	6 684	220 mg
Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	6 059 5 983	300 mg 220 mg
Liečba DVT/PE (RE-COVER, RE-COVER II)	2 553	300 mg
Prevenia DVT/PE (RE-MEDY, RE-SONATE)	2 114	300 mg

Celkovo približne 9 % pacientov liečených po elektívnom chirurgickom výkone bedrového kĺbu alebo kolena (krátkodobá liečba do 42 dní), 22 % pacientov s fibriláciou predsiení liečených na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie dlhodobá liečba do 3 rokov), 14 % pacientov liečených z dôvodu DVT/PE a 15 % pacientov liečených na prevenciu DVT/PE malo nežiaduce reakcie.

Najčastejšie hlásené udalosti sú krvácania vyskytujúce sa u približne 14 % pacientov liečených krátkodobo po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena, 16,6 % pacientov s fibriláciou predsiení dlhodobo liečených na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie a u 14,4 % pacientov liečených z dôvodu DVT/PE. Krvácanie sa ďalej vyskytlo u 19,4 % pacientov v klinickom skúšaní na prevenciu DVT/PE RE-MEDY a u 10,5 % pacientov v klinickom skúšaní na prevenciu DVT/PE RE-SONATE.

I napriek tomu, že skupiny pacientov liečené v troch indikáciách nie sú porovnateľné a príhody krvácania sú rozložené naprieč mnohými triedami organových systémov (SOC), súhrnný popis veľkých a akýchkoľvek krvácaní je analyzovaný podľa indikácie a poskytnutý v tabuľkách 12-16 nižšie.

Hoci v klinických skúšaníach bola frekvencia zriedkavá, môže sa vyskytnúť rozsiahle alebo závažné krvácanie, ktoré bez ohľadu na jeho polohu môže viesť k oslabeniu, ohrozeniu života alebo dokonca k smrteľným prípadom.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 11 sa uvádzajú nežiaduce reakcie identifikované z programu štúdií na primárnu prevenciu VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena, štúdie na prevenciu tromboembolickej cievnej mozgovej príhody, a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení, a zo štúdií liečby DVT/PE a prevencie DVT/PE. Sú klasifikované podľa SOC a podľa konvencie o frekvencii výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 11: Nežiaduce reakcie

SOC / Preferovaný termín.	Frekvencia		
	Primárna prevencia VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena	Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení	Liečba DVT/PE a prevencia DVT/PE
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Anémia	Menej časté	Časté	Menej časté
Pokles hemoglobínu	Časté	Menej časté	Neznáme
Trombocytopenia	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Pokles hematokritu	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			
Precitlivosť na liečivo	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vyrážka	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Svrbenie	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme	Neznáme	Neznáme
Poruchy nervového systému			
Intrakraniálne krvácanie	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy ciev			
Hematóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Krvácanie	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Krvácanie z rany	Menej časté	-	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Epistaxa	Menej časté	Časté	Časté
Hemoptýza	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Gastrointestinálne krvácanie	Menej časté	Časté	Časté
Bolesť brucha	Zriedkavé	Časté	Menej časté
Hnačka	Menej časté	Časté	Menej časté
Dyspepsia	Zriedkavé	Časté	Časté
Nauzea	Menej časté	Časté	Menej časté
Rektálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Časté
Hemoroidálne krvácanie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Gastrointestinálny vred vrátane ezofageálneho vredu	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Gastroezofagitída	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Gastroezofageálny reflux	Zriedkavé	Menej časté	Menej časté
Vracanie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Dysfágia	Zriedkavé	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Abnormálna funkcia pečene/Abnormálne pečeňové funkčné testy	Časté	Menej časté	Menej časté
Vzostup alanínaminotransferázy	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vzostup aspartátaminotransferázy	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vzostup hladiny pečeňových enzýmov	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Kožné krvácanie	Menej časté	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Hemartróza	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
Krvácanie do urogenitálneho traktu vrátane hematúrie	Menej časté	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Krvácanie v mieste vpichu	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvácanie v mieste zavedenia katétra	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Krvavý výtok	Zriedkavé	-	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Traumatické krvácanie	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
Krvácanie z rany	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
Poprocedurálny hematóm	Menej časté	-	-
Poprocedurálne krvácanie	Menej časté	-	-
Pooperačná anémia	Zriedkavé	-	-
Poprocedurálny výtok	Menej časté	-	-
Sekrécia z rany	Menej časté	-	-
Chirurgické a liečebné postupy			
Drenáž rany	Zriedkavé	-	-
Poprocedurálna drenáž	Zriedkavé	-	-

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácavé reakcie

Vzhľadom na farmakologický spôsob účinku môže byť použitie Pradaxy spojené so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane smrteľného následku) sa líšia v závislosti od miesta a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie. V klinických štúdiách bolo krvácanie slizníc (napr. gastrointestinálne, urogenitálne) pozorované častejšie počas dlhodobej liečby Pradaxou v porovnaní s liečbou VKA. Na zistenie skrytého krvácania je preto okrem primeraného klinického sledovania veľmi dôležité aj laboratórne vyšetrenie hemoglobínu/hematokritu. Riziko krvácania môže byť zvýšené v určitých skupinách pacientov, napr. u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a/alebo pri súbežnej liečbe ovplyvňujúcej hemostázu alebo súbežnej liečbe silnými inhibítormi P-gp, (pozri časť 4.4 „Riziko hemorágie“). Hemoragické komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo opuch z neurčenej príčiny, dyspnoe a neobjasnený šok.

Pre Pradaxu boli hlásené známe krvácavé komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antiokoagulačnú liečbu zväžiť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je k dispozícii antidotum dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

Primárna prevencia žilového trombembolizmu pri ortopedickom chirurgickom zákroku

Tabuľka 12 ukazuje počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie počas liečebnej periódy pri prevencii VTE v dvoch pivotných klinických skúšaní v závislosti od dávky.

Tabuľka 12: Počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie

	Pradaxa 150 mg jedenkrát denne N (%)	Pradaxa 220 mg jedenkrát denne N (%)	Enoxaparín N (%)
Liečenie	1 866 (100,0)	1 825 (100,0)	1 848 (100,0)
Veľké krvácanie	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Akékoľvek krvácanie	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi

Tabuľka 13 ukazuje príhody krvácania, ktoré analyzujú veľké a akékoľvek krvácanie v pivotnej štúdiu skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení.

Tabuľka 13: Príhody krvácania v štúdiu skúmajúcej prevenciu trombembolickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení

	Pradaxa 110 mg dvakrát denne	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Veľké krvácanie	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniálne krvácanie	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinálne krvácanie	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatálne krvácanie	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)

Malé krvácanie	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Iné krvácanie	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Randomizovaní jedinci s Pradaxou 110 mg dvakrát denne alebo 150 mg dvakrát denne mali signifikantne nižšie riziko život ohrozujúcich krvácaní a intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom [$p < 0,05$]. Obe dávkové sily Pradaxy mali aj štatisticky významne nižší celkový pomer krvácaní. Randomizovaní jedinci so 110 mg Pradaxy dvakrát denne mali signifikantne nižšie riziko veľkých krvácaní v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 0,81 [$p=0,0027$]). Randomizovaní jedinci so 150 mg Pradaxy dvakrát denne mali signifikantne vyššie riziko veľkých gastrointestinálnych krvácaní v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 1,48 [$p=0,0005$]). Tento účinok sa pozoroval primárne u pacientov ≥ 75 rokov.

Klinický prínos dabigatranu z hľadiska prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie a zníženého rizika intrakraniálneho krvácania v porovnaní s warfarínom je zachovaný naprieč v jednotlivých podskupinách, napr. porucha funkcie obličiek, vek, súbežné používanie liekov, ako sú lieky zabraňujúce zhlukovaniu trombocytov alebo inhibítory P-gp. Zatiaľ čo v určitých podskupinách pacientov je zvýšené riziko veľkých krvácaní, ak sa liečia antikoagulanciom, nadmerné riziko krvácania pri dabigatrane je v dôsledku gastrointestinálneho krvácania, spravidla pozorované v priebehu prvých 3-6 mesiacov po začatí liečby Pradaxou.

Liečba hlbokéj žilovej trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (liečba DVT/PE)

Tabuľka 14 ukazuje príhody krvácania v súhrnných pivotných štúdiách RE-COVER a RE-COVER II testujúcich liečbu hlbokéj žilovej trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). V súhrnných štúdiách boli primárne koncové ukazovatele bezpečnosti veľké krvácanie, veľké alebo klinicky významné krvácanie a akéhokoľvek krvácanie významne nižšie než pri warfaríne pri nominálnej alfa hladine 5 %.

Tabuľka 14: Príhody krvácania v štúdiách RE-COVER a RE-COVER II sledujúcich liečbu hlbokéj žilovej trombozy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín	Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)
Pacienti zaradení do analýzy bezpečnosti	2 456	2 462	
Príhody veľkého krvácania	24 (1,0 %)	40 (1,6 %)	0,60 (0,36; 0,99)
Intrakraniálne krvácanie	2 (0,1 %)	4 (0,2 %)	0,50 (0,09; 2,74)
Veľké krvácanie do GI traktu	10 (0,4 %)	12 (0,5 %)	0,83 (0,36; 1,93)
Život ohrozujúce krvácanie	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)	0,66 (0,19; 2,36)
Príhody veľkého krvácania /klinicky významné krvácania	109 (4,4 %)	189 (7,7 %)	0,56 (0,45; 0,71)
Akékoľvek krvácanie	354 (14,4 %)	503 (20,4 %)	0,67 (0,59; 0,77)
Akékoľvek krvácanie do GI traktu	70 (2,9 %)	55 (2,2 %)	1,27 (0,90; 1,82)

Príhody krvácania pre obe liečby sa počítali od prvého užitia Pradaxy alebo warfarínu po ukončení parenterálnej liečby (iba perorálne obdobie liečby). Toto pokrýva všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby Pradaxou. Zahrnuté sú všetky príhody krvácania, ktoré sa vyskytli počas liečby

warfarínom okrem tých, ktoré sa vyskytli počas prekryvajúceho sa obdobia medzi warfarínom a parenterálnou liečbou.

Tabuľka 15 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). Niektoré príhody krvácania (MBEs/CRBEs, akékoľvek krvácanie) boli významne nižšie pri nominálnej alfa hladine 5 % u pacientov, ktorí dostávali Pradaxu v porovnaní s tými, ktorí dostávali warfarín.

Tabuľka 15: Príhody krvácania v štúdii RE-MEDY sledujúcej prevenciu hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín	Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)
Liečení pacienti	1 430	1 426	
Príhody veľkého krvácania	13 (0,9 %)	25 (1,8 %)	0,54 (0,25; 1,16)
Intrakraniálne krvácanie	2 (0,1 %)	4 (0,3 %)	Nepočítateľné*
Veľké krvácanie do GI traktu	4 (0,3%)	8 (0,5%)	Nepočítateľné*
Život ohrozujúce krvácanie	1 (0,1 %)	3 (0,2 %)	Nepočítateľné*
Príhoda veľkého krvácania /klinicky významné krvácania	80 (5,6 %)	145 (10,2 %)	0,55 (0,41; 0,72)
Akékoľvek krvácanie	278 (19,4 %)	373 (26,2 %)	0,71 (0,61; 0,83)
Akékoľvek krvácanie do GI traktu	45 (3,1 %)	32 (2,2 %)	1,39 (0,87; 2,20)

*Pomer rizika nie je stanovený, pretože sa nevyskytla príhoda ani v jednej kohorte (skupine)/liečbe

Tabuľka 16 ukazuje príhody krvácania v pivotnej štúdii RE-SONATE sledujúcej prevenciu hlbokkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). Pomer výskytu kombinácie MBEs/CRBEs a pomer výskytu akéhokoľvek krvácania bol významne nižší pri nominálnej alfa hladine 5 % pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s tými, ktorí dostávali Pradaxu

Tabuľka 16: Príhody krvácania v štúdiu RE-SONATE sledujúcej prevenciu hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE)

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Placebo	Pomer rizika voči placebu (95 % interval spoľahlivosti)
Liečení pacienti	684	659	
Príhody veľkého krvácania	2 (0,3 %)	0	Nepočítateľné*
Intrakraniálne krvácanie	0	0	Nepočítateľné*
Veľké krvácanie do GI traktu	2 (0,3%)	0	Nepočítateľné*
Život ohrozujúce krvácanie	0	0	Nepočítateľné*
Príhoda veľkého krvácania /klinicky významné krvácania	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Akékolvek krvácanie	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Akékolvek krvácanie do GI traktu	5 (0,7%)	2 (0,3%)	2,38 (0,46; 12,27)

*Pomer rizika nie je stanovený, pretože sa nevyskytla príhoda ani v jednej liečbe

Pediatrická populácia (DVT/PE)

V klinickej štúdiu 1160.88 dostalo celkovo 9 dospelých pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) s diagnózou primárneho VTE úvodnú perorálnu dávku dabigatranetexilátu 1,71 (\pm 10 %) mg/kg telesnej hmotnosti. Na základe koncentrácií dabigatranu, ktoré sa stanovili pomocou dilučného testu trombínového času a klinického hodnotenia sa dávka upravila na cieľovú dávku 2,14 (\pm 10 %) mg dabigatranetexilátu /kg telesnej hmotnosti. Pri liečbe mali 2 (22,1 %) pacienti mierne závažné nežiaduce príhody súvisiace s liečbou (gastroezofageálny reflux / bolesť brucha; abdominálny diskomfort) a 1 (11,1 %) pacient mal závažnú nežiaducu príhodu nesúvisiacu s liečbou (rekurencia VTE v nohe) v období po liečbe > 3 dni po ukončení liečby dabigatranetexilátom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékolvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/> bezpecnost-liekov, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Dávky Pradaxy mimo odporúčaných vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania.

V prípade podozrenia na predávkovanie môžu na stanovenie rizika krvácania pomôcť koagulačné testy (pozri časti 4.4 a 5.1). Kalibrovaný kvantitatívny dTT test alebo opakujúce sa dTT merania umožňujú predpovedať čas, kedy sa dosiahnu určité hladiny dabigatranu (pozri časť 5.1), aj v prípade ďalších meraní, napr. po začatí dialýzy.

Nadmerná antikoagulácia si môže vyžadovať prerušenie liečby Pradaxou. Keďže dabigatran sa vylučuje prednostne renálnou cestou, musí sa udržiavať adekvátna diuréza. Keďže je väzba na proteíny nízka, dabigatran môže byť dialyzovaný. K dispozícii sú len obmedzené klinické skúsenosti z klinických štúdií, ktoré demonštrujú prínos tohto prístupu (pozri časť 5.2).

Liečba krvávacích komplikácií

V prípade hemoragických komplikácií sa musí liečba Pradaxou prerušiť a zistiť zdroj krvácania. V závislosti od klinického stavu sa podľa uváženia predpisujúceho lekára má aplikovať vhodná podporná liečba, ako je chirurgická hemostáza a náhrada objemu krvi.

V prípadoch, kedy je potrebné rýchle zvrátenie antikoagulačného účinku Pradaxy, je k dispozícii špecifické antidotum (Praxbind, idarucizumab), ktoré antagonizuje farmakodynamický účinok Pradaxy (pozri časť 4.4).

Takisto sa môžu zväziť koncentráty koagulačného faktora (aktivované alebo neaktivované) alebo rekombinantného faktora VIIa. Existuje niekoľko experimentálnych dôkazov podporujúcich úlohu týchto liekov vo zvrátení antikoagulačného účinku dabigatranu, no údaje o ich prospešnosti v klinickej praxi a aj možné riziko spontánnej reakcie trombembolizmu sú veľmi obmedzené. Po podaní navrhovaných koncentrátov koagulačných faktorov sa koagulačné testy môžu stať nespoľahlivými. Pri interpretácii týchto testov je potrebná opatrnosť. V prípadoch, kde je prítomná trombocytopenia alebo sa použili antitrombotiká s dlhodobým účinkom, možno zväziť aj podanie koncentrátov trombocytov. Každá symptomatická liečba sa má podať podľa úsudku lekára.

V závislosti na dostupných možnostiach sa má v prípade veľkého krvácania zväziť konzultácia odborníka na koaguláciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, priame inhibítory trombínu, ATC kód: B01AE07.

Spôsob účinku

Dabigatranetexilát je malá molekula prodrug, ktorá nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu. Po perorálnom podaní sa dabigatranetexilát rýchlo absorbuje a konvertuje sa v plazme a v pečeni hydrolyzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný kompetitívne reverzibilný priamy inhibítor trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme.

Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabráňuje tvorbe trombu. Dabigatran inhibuje voľný trombín, trombín viazaný na fibrín a trombínom indukovanú agregáciu trombocytov.

Farmakodynamické účinky

In vivo a *ex vivo* štúdie na zvieratách dokázali antitrombotickú účinnosť a antikoagulačnú aktivitu dabigatranu po intravenóznom podaní a dabigatranetexilátu po perorálnom podaní na rôznych modeloch trombózy zvierat.

Existuje jasná korelácia medzi plazmatickou koncentráciou dabigatranu a stupňom antikoagulačného efektu vychádzajúca zo štúdií fázy II. Dabigatran predlžuje trombínový čas (TT), ECT a aPTT.

Kalibrovaný kvantitatívny test pre dilučný trombínový čas (dTT) určuje plazmatickú koncentráciu dabigatranu, ktorú možno porovnať s predpokladanými plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Má sa zväziť dodatočný test koagulácie ako je TT, ECT alebo aPTT, ak kalibrovaný dTT test prinesie výslednú plazmatickú koncentráciu dabigatranu na hranici alebo pod hranicou kvantifikačného limitu.

Ekarínový koagulačný čas (ECT) môže poskytnúť priame meranie aktivity priamych inhibítorov trombínu.

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) je bežne dostupný test a poskytuje približné určenie antikoagulačnej intenzity dosiahnutej s dabigatranom. Test aPTT má však limitovanú citlivosť a nie je vhodný na presnú kvantifikáciu antikoagulačného účinku, najmä pri vysokých plazmatických koncentráciách dabigatranu. Hoci sa vysoké hodnoty aPTT majú interpretovať opatrne, vysoká aPTT hodnota poukazuje na to, že u pacienta sa prejavujú antikoagulačné účinky.

Vo všeobecnosti možno predpokladať, že tieto merania antikoagulačnej aktivity môžu vyjadrovať hladiny dabigatranu a môžu poskytnúť usmernenie na zhodnotenie rizika krvácania, t.j. prekročenie 90 percentilov plazmatických hladín dabigatranu meraných v čase minimálnej koncentrácie alebo stanovenie koagulácie, ako je aPTT merané v čase minimálnej koncentrácie (pre aPTT prahové hodnoty, pozri časť 4.4, tabuľka 5, ktoré sa považujú za súvisiace so zvýšeným rizikom krvácania.

Primárna prevencia žilovej trombembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku

Rovnovážny stav (po 3 dňoch) geometrického priemeru vrcholovej plazmatickej koncentrácie dabigatranu meranej asi 2 hodiny po podaní 220 mg dabigatranetexilátu bol 70,8 ng/ml, s rozsahom 35,2-162 ng/ml (25-75 rozsahu percentilov). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu meranej na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 24 hodín po dávke 220 mg dabigatranu) bol v priemere 22,0 ng/ml, s rozsahom 13,0-35,7 ng/ml (25-75 rozsahu percentilov) (pozri časť 4.4).

V špecifickej štúdií výlučne u pacientov so stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu CrCl 30 – 50 ml/min), ktorí boli liečení dabigatranetexilátom 150 mg raz denne, boli geometrické priemerné najnižšie koncentrácie dabigatranu merané na konci dávkovacieho intervalu v priemere 47,5 ng/ml v rozpätí od 29,6 – 72,2 ng/ml (rozpätie percentilu od 25 – 75).

U pacientov liečených 220 mg dabigatranetexilátu jedenkrát denne na prevenciu VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena

- bolo 90 percentilov plazmatických koncentrácií dabigatranu 67 ng/ml, ktoré sa merali v čase minimálnej koncentrácie (20-28 hodín po predchádzajúcej dávke) (pozri časť 4.4 a 4.9),
- bolo 90 percentilov aPTT v čase minimálnej koncentrácie (20-28 hodín po predchádzajúcej dávke) 51 sekúnd, čo by mohlo byť 1,3-násobok hornej hranice normy.

ECT sa u pacientov liečených 220 mg dabigatranetexilátu jedenkrát denne na prevenciu VTE po chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena nemeralo.

Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi

Rovnovážny stav geometrického priemeru vrcholovej plazmatickej koncentrácie dabigatranu meranej asi 2 hodiny po podaní 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne bol 175 ng/ml, s rozsahom 117-275 ng/ml (25-75 rozsahu percentilov). Geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu, meranej pri minime ráno na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 12 hodín po večernej dávke 150 mg dabigatranu) bol v priemere 91,0 ng/ml, s rozsahom 61,0-143 ng/ml (25-75 rozsahu percentilov).

U pacientov s NVAF liečených dabigatranetexilátom 150 mg dvakrát denne na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie.

- bolo 90 percentilov plazmatických koncentrácií dabigatranu meraných v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) asi 200 ng/ml,
- bolo ECT v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) zvýšené približne na 3-násobok hornej hranice normy, čo sa vzťahuje k pozorovaným 90 percentilom predĺženia ECT na 103 sekúnd,
- bol pomer aPTT v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) vyšší než 2-násobok hornej hranice normy (predĺženie aPTT na asi 80 sekúnd), čo sa vzťahuje k 90 percentilom pozorovaní.

Liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE), a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (DVT/PE)

U pacientov liečených z dôvodu DVT a PE 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne bol geometrický priemer najnižšej koncentrácie dabigatranu meranej v priebehu 10–16 hodín po dávke, na konci dávkovacieho intervalu (t.j. 12 hodín po večernej dávke 150 mg dabigatranu) 59,7 ng/ml, s rozsahom 38,6 – 94,5 ng/ml (rozsah 25-75 percentilov). Pri liečbe DVT a PE 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne,

- 90-ty percentil plazmatických koncentrácií dabigatranu meraných v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) bol približne 146 ng/ml,
- bol ECT v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) zvýšený približne 2,3-násobne v porovnaní s východiskovým stavom, čo zodpovedá 90-temu percentilu predĺženia ECT na 74 sekúnd,
- 90-ty percentil aPTT v čase minimálnej koncentrácie (10-16 hodín po predchádzajúcej dávke) bol 62 sekúnd, čo by mohol byť 1,8-násobok v porovnaní s východiskovým stavom.

U pacientov liečených na prevenciu rekurentnej DVT a PE 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne nie sú dostupné farmakokinetické údaje.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Etnický pôvod

Medzi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami ani čínskymi pacientmi sa nepozorovali klinicky významné etnické rozdiely.

Klinické skúšania na prevenciu žilového trombembolizmu (VTE) po chirurgickej náhrade veľkého kĺbu

V 2 veľkých randomizovaných dvojito zaslepených klinických skúšaniach stanovujúcich dávku s paralelným usporiadaním skupín dostávali pacienti, ktorí podstúpili elektívnu veľkú ortopedickú operáciu (jedna pre operačnú náhradu kolena a jedna pre operačnú náhradu bedrového kĺbu), Pradaxu 75 mg alebo 110 mg v priebehu 1-4 hodín po operácii s následnou jednou dennou dávkou 150 alebo 220 mg pri zaistenej hemostáze alebo enoxaparín 40 mg v deň pred operáciou a následne denne. V klinickom skúšaní RE-MODEL (náhrada kolena) trvala liečba 6-10 dní a v klinickom skúšaní RE-NOVATE (náhrada bedrového kĺbu) trvala 28-35 dní. Celkovo sa liečilo 2 076 pacientov (koleno) a 3 494 pacientov (bedrový kĺb).

Komplex celkového VTE (vrátane pľúcnej embólie, proximálnej a distálnej hlbkej žilovej trombózy, či už symptomatickej alebo asymptomatickej, detegovanej rutinnou flebografiou) a celkovej mortality tvorili primárny koncový ukazovateľ oboch štúdií. Komplex veľkého VTE (vrátane pľúcnej embólie a proximálnej hlbkej žilovej trombózy, či už symptomatickej alebo asymptomatickej, detegovanej rutinnou flebografiou) a mortality súvisiacej s VTE tvorili sekundárny koncový ukazovateľ a považuje sa za klinicky relevantnejší.

Výsledky oboch štúdií dokázali, že antitrombotický efekt Pradaxy 220 mg a 150 mg bol štatisticky noninferiórny oproti enoxaparínu na celkovú mortalitu zo všetkých príčin a celkovú mortalitu spôsobenú VTE. Bodový odhad incidencie veľkého VTE a mortality spôsobenej VTE bol pri dávke 150 mg mierne zhoršený v porovnaní s enoxaparínom (tabuľka 17). Lepšie výsledky sa pozorovali pri dávke 220 mg, pri ktorej bol bodový odhad veľkého VTE mierne lepší ako pri enoxaparíne (tabuľka 17).

Klinické štúdie sa vykonali so skupinou pacientov s priemerným vekom > 65 rokov.

V tretej fáze klinických štúdií sa nezistili rozdiely v údajoch účinnosti a bezpečnosti medzi mužmi a ženami.

V študovanej skupine pacientov v RE-MODEL a RE-NOVATE (5 539 liečených pacientov) malo 51 % sprievodnú hypertenziu, 9 % sprievodný diabetes, 9 % sprievodnú ischemickú chorobu srdca a 20 % malo venóznú insuficienciu v anamnéze. Žiadne z týchto ochorení nepreukázalo vplyv na účinky dabigatranu na prevenciu VTE alebo výskyt krvácania.

Údaje pre koncový ukazovateľ veľkého VTE a mortalitu súvisiacu s VTE boli homogénne z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa účinnosti a sú uvedené v tabuľke 17.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového VTE a všetky príčiny mortality sú uvedené v tabuľke 18. Údaje na posudzovanie veľkého krvácania sú uvedené v tabuľke 19 nižšie.

Tabuľka 17: Analýza veľkého VTE a mortality súvisiacej s VTE počas obdobia liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-MODEL a RE-NOVATE

Klinické skúšanie	Pradaxa 220 mg raz denne	Pradaxa 150 mg raz denne	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
N	909	888	917
Incidencia (%)	28 (3,1)	38 (4,3)	36 (3,9)
Pomer rizika oproti enoxaparínu	0,78	1,09	
95 % CI	0,48; 1,27	0,70; 1,70	
RE-MODEL (koleno)			
N	506	527	511
Incidencia (%)	13 (2,6)	20 (3,8)	18 (3,5)
Pomer rizika oproti enoxaparínu	0,73	1,08	
95 % CI	0,36; 1,47	0,58; 2,01	

Tabuľka 18: Analýza celkového VTE a všetkých príčin mortality počas liečby v štúdiách s ortopedickými chirurgickými výkonmi RE-NOVATE a RE-MODEL

Klinické skúšanie	Pradaxa 220 mg raz denne	Pradaxa 150 mg raz denne	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
N	880	874	897
Incidencia (%)	53 (6,0)	75 (8,6)	60 (6,7)
Pomer rizika oproti enoxaparínu	0,9	1,28	
95 % CI	(0,63; 1,29)	(0,93; 1,78)	
RE-MODEL (koleno)			
N	503	526	512
Incidencia (%)	183 (36,4)	213 (40,5)	193 (37,7)
Pomer rizika oproti Enoxaparínu	0,97	1,07	
95 % CI	(0,82; 1,13)	(0,92; 1,25)	

Tabuľka 19: Veľké príhody krvácania podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE

Klinické skúšanie	Pradaxa 220 mg raz denne	Pradaxa 150 mg raz denne	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
Liečení pacienti N	1146	1163	1154
Počet MBE N(%)	23 (2,0)	15 (1,3)	18 (1,6)
RE-MODEL (koleno)			
Liečení pacienti N	679	703	694
Počet MBE N(%)	10 (1,5)	9 (1,3)	9 (1,3)

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s NVAF s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi

Klinický dôkaz účinnosti dabigatranetexilátu sa získal zo štúdie RE-LY (Randomized Evaluation of Long –term anticoagulant therapy) multicentrickej, multinárodnej, randomizovanej štúdie s dvoma zaslepenými dávkami dabigatranetexilátu (110 mg a 150 mg dvakrát denne) s paralelným usporiadaním skupín, ktoré sa porovnávali s nezaslepeným warfarínom u pacientov s fibriláciou predsiení so stredne vysokým až vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie. V tejto štúdii bolo primárnym cieľom stanoviť, či bol dabigatranetexilát noninferiórny voči warfarínu v znižovaní výskytu kombinovaného koncového ukazovateľa cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie. Analyzovala sa aj štatistická superiorita.

V štúdii RE-LY bolo celkovo 18 113 pacientov randomizovaných na dabigatranetexilát s priemerným vekom 71,5 roka a priemerným skóre CHADS₂ 2,1. Skupiny pacientov boli 64 % muži, 70 % belosi a 16 % Aziati. U pacientov randomizovaných na warfarín bolo priemerné percento času v terapeutickom rozpätí (time to therapeutic range, TTR) (INR 2-3) 64,4 % (stredové TTR 67 %).

Štúdia RE-LY potvrdila, že dabigatranetexilát pri dávke 110 mg dvakrát denne je noninferiórny voči warfarínu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u jedincov s fibriláciou predsiení, so zníženým rizikom intrakraniálneho krvácania, celkového krvácania a veľkého krvácania. Dávka 150 mg dvakrát denne signifikantne znižuje riziko ischemickej a hemoragickej cievnej mozgovej príhody, vaskulárnej smrti, intrakraniálneho krvácania a celkového krvácania v porovnaní s warfarínom.

Pri tejto dávke bol výskyt veľkých krvácaní porovnateľný s warfarínom.

Hodnoty infarktu myokardu boli nepatrne zvýšené s dabigatranetexilátom dvakrát denne 110 mg a dvakrát denne 150 mg v porovnaní s warfarínom (pomer rizika 1,29; p=0,0929 a pomer rizika 1,27; p=0,1240, jednotlivo). So zlepšujúcim sa monitorovaním INR sa pozorovaný prínos dabigatranetexilátu v porovnaní s warfarínom znižuje.

Tabuľky 20-22 ukazujú detaily kľúčových výsledkov v celkovej skupine pacientov:

Tabuľka 20: Analýza prvého výskytu cievnej mozgovej príhody alebo systémovej embolizácie (primárny koncový ukazovateľ) počas obdobia štúdie RE-LY.

	Pradaxa 110 mg dvakrát denne	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Cievna mozgová príhoda a/alebo systémová embolizácia			
Incidencia (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p hodnota superiority	p=0,2721	p=0,0001	

% sa týka ročného výskytu príhod

Tabuľka 21: Analýza prvého výskytu ischemickej alebo hemoragickej cievnej mozgovej príhody počas obdobia štúdie RE-LY.

	Pradaxa 110 mg dvakrát denne	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Cievna mozgová príhoda			
Incidencia (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-hodnota	0,3553	0,0001	
Systémová embolizácia			
Incidencia (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-hodnota	0,3099	0,1582	
Ischemická cievna mozgová príhoda			
Incidencia (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-hodnota	0,3138	0,0351	
Hemoragická cievna mozgová príhoda			
Incidencia (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001	

% sa týka ročného výskytu príhod

Tabuľka 22: Analýza všetkých príčin a kardiovaskulárneho prežívania počas obdobia štúdie RE-LY.

	Pradaxa 110 mg dvakrát denne	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Všetky príčiny mortality			
Incidencia (%)	446 (3,75)	438 (3,64)	487 (4,13)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,91 (0,80; 1,03)	0,88 (0,77; 1,00)	
p-hodnota	0,1308	0,0517	
Vaskulárna mortalita			
Incidencia (%)	289 (2,43)	274 (2,28)	317 (2,69)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % CI)	0,90 (0,77; 1,06)	0,85 (0,72; 0,99)	
p-hodnota	0,2081	0,0430	

% sa týka ročného výskytu príhod

Tabuľky 23-25 ukazujú výsledky primárnej účinnosti a bezpečnosti koncových ukazovateľov v príslušných podskupinách pacientov:

Pre primárny koncový ukazovateľ, cievnú mozgovú príhodu a systémovú embolizáciu, bez podskupín (napr. vek, váha, pohlavie, funkcia obličiek, etnická príslušnosť, atď.) sa identifikovali rozdielne pomery rizika v porovnaní s warfarínom.

Tabuľka 23: Pomer rizika a 95 % CI cievej mozgovej príhody/systémovej embolizácie v podskupinách

Koncový ukazovateľ	Pradaxa 110 mg dvakrát denne voči warfarínu	Pradaxa 150 mg dvakrát denne voči warfarínu
Vek (roky)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
$65 \leq a < 75$	0,86 (0,62; 1,19)	0,67 (0,47; 0,95)
≥ 75	0,88 (0,66; 1,17)	0,68 (0,50; 0,92)
≥ 80	0,68 (0,44; 1,05)	0,67 (0,44; 1,02)
CrCl (ml/min)		
$30 \leq a < 50$	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
$50 \leq a < 80$	0,91 (0,68; 1,20)	0,65 (0,47; 0,88)
≥ 80	0,81 (0,51; 1,28)	0,69 (0,43; 1,12)

Pre primárne koncový ukazovateľ bezpečnosti veľké krvácanie sa zistila interakcia účinku liečby a veku. Relatívne riziko krvácania po dabigatrane v porovnaní s warfarínom sa vekom zvyšovalo. Relatívne riziko bolo najvyššie u pacientov ≥ 75 rokov. Súbežné použitie antiagregancií ASA alebo klopidoogrelu približne dvojnásobne zvyšuje pomer MBE po dabigatrane aj warfaríne. Nezistila sa významná interakcia účinkov liečby v podskupinách s funkciou obličiek a CHADS₂ skóre.

Tabuľka 24: Pomer rizika a 95 % CI veľkého krvácania v podskupinách

Koncový ukazovateľ	Pradaxa 110 mg dvakrát denne voči warfarínu	Pradaxa 150 mg dvakrát denne voči warfarínu
Vek (roky)		
< 65	0,32 (0,18; 0,57)	0,35 (0,20; 0,61)
65 ≤ a < 75	0,71 (0,56; 0,89)	0,82 (0,66; 1,03)
≥ 75	1,01 (0,84; 1,23)	1,19 (0,99; 1,43)
≥ 80	1,14 (0,86; 1,51)	1,35 (1,03; 1,76)
CrCl (ml/min)		
30 ≤ a < 50	1,02 (0,79; 1,32)	0,94 (0,73; 1,22)
50 ≤ a < 80	0,75 (0,61; 0,92)	0,90 (0,74; 1,09)
≥ 80	0,59 (0,43; 0,82)	0,87 (0,65; 1,17)
Použitie ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Použitie klopidoogrelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (dlhodobé multicentrické predĺženie liečby dabigatranom u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí dokončili štúdiu RE-LY)

Predĺženie štúdie RE-LY (RELY-ABLE) prinieslo ďalšie informácie o bezpečnosti u kohorty pacientov, ktorí pokračovali s rovnakou dávkou dabigatranetexilátu, aká im bola pridelená v klinickom skúšaní RE-LY. Pacienti boli vhodní pre klinické skúšanie RELY-ABLE vtedy, ak v čase ich poslednej návštevy počas štúdie RE-LY neukončili natrvalo skúšanú liečbu. Zaradení pacienti v trvaní až 43 mesiacov počas následného sledovania po skončení štúdie RE-LY naďalej dostávali dvojito zaslepeno rovnakú dávku dabigatranetexilátu, aká im bola náhodne pridelená v štúdiu RE-LY (celkové priemerné následné sledovanie RE-LY + RELY-ABLE; 4,5 roka). Zaradených bolo 5897 pacientov, čo predstavuje 49 % pacientov, ktorí boli pôvodne náhodne zaradení tak, aby dostávali dabigatranetexilát v štúdiu RE-LY a 86 % pacientov vhodných pre štúdiu RELY-ABLE. Počas ďalších 2,5 roka liečby v RELY-ABLE, pri maximálnej expozícii v trvaní viac ako 6 rokov (celková expozícia v RELY + RELY-ABLE), sa potvrdil dlhodobý profil bezpečnosti dabigatranetexilátu u oboch skúmaných dávok 110 mg b.i.d. a 150 mg b.i.d. Nezistili sa žiadne nové skutočnosti o bezpečnosti.

Miera výskytu výsledných udalostí vrátane veľkého krvácania a ďalších udalostí krvácania bola konzistentná s mierou zistenou v štúdiu RE-LY.

Údaje získané z neintervenčnej štúdie GLORIA-AF

V neintervenčnej štúdiu (GLORIA-AF) sa (v jej druhej fáze) prospektívne zozbierali údaje o bezpečnosti a účinnosti dabigatranetexilátu u novodiagnostikovaných pacientov s NVAF v reálnom prostredí. Štúdia zahŕňala 4 859 pacientov užívajúcich dabigatranetexilát (55 % liečených 150 mg dvakrát denne, 43 % liečených 110 mg dvakrát denne, 2 % liečených 75 mg dvakrát denne). Pacienti boli následne sledovaní 2 roky. Priemerné CHADS₂ skóre bolo 1,9 a priemerné HAS-BLED skóre bolo 1,2. Priemerná doba sledovania počas liečby bola 18,3 mesiaca. Veľké krvácanie sa vyskytlo v 0,97 prípadoch na 100 pacientorokov. Život ohrozujúce krvácanie sa hlásilo v 0,46 prípadoch na 100 pacientorokov, intrakraniálne krvácanie v 0,17 prípadoch na 100 pacientorokov a gastrointestinálne krvácanie v 0,60 prípadoch na 100 pacientorokov. Cievná mozgová príhoda sa vyskytla v 0,65 prípadoch na 100 pacientorokov.

Tieto pozorovania v reálnom prostredí sú v súlade s profilom bezpečnosti a účinnosti dabigatranetexilátu stanoveným v štúdiu RE-LY pre túto indikáciu.

Pacienti, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) so stentovaním

Prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia (fázy IIIb) so zaslepeným koncovým ukazovateľom (PROBE), hodnotiaca duálnu liečbu dabigatranetexilátom (110 mg alebo 150 mg dvakrát denne) v kombinácii s klopidogrelom alebo tikagrelorom (antagonista P2Y12) v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom (upraveným na INR 2,0 - 3,0) v kombinácii s klopidogrelom alebo tikagrelorom a aspirínom sa RE-DUAL previedla u 2 725 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PKI so stentovaním (PCI). Pacienti boli randomizovaní na podávanie duálnej liečby dabigatranetexilátom 110 mg dvakrát denne, duálnej liečby dabigatranetexilátom 150 mg dvakrát denne alebo tripletnej liečby warfarínom. Starší pacienti mimo územia Spojených štátov (vo veku ≥ 80 rokov pre všetky krajiny, ≥ 70 rokov v prípade Japonska) boli náhodne zadelení do skupiny s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 110 mg alebo do skupiny s tripletnou liečbou warfarínom. Primárnym koncovým ukazovateľom bol kombinovaný koncový ukazovateľ veľkých krvácaní podľa definície ISTH alebo klinicky relevantného nie veľkého krvácania.

Incidenca primárneho koncového ukazovateľa v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 110 mg bola 15,4 % (151 pacientov) v porovnaní s 26,9 % (264 pacientov) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,52; 95 % CI 0,42; 0,63; $P < 0,0001$ pre non-inferioritu a $P < 0,0001$ pre superioritu) a 20,2 % (154 pacientov) v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 150 mg v porovnaní s 25,7 % (196 pacientov) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,72; 95 % CI 0,58; 0,88; $P < 0,0001$ pre non-inferioritu a $P = 0,002$ pre superioritu). V rámci deskriptívnej analýzy bol výskyt príhod veľkého krvácania podľa TIMI (trombolýza pri infarkte myokardu) nižší v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatranetexilátom ako v skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 14 príhod (1,4 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 110 mg v porovnaní s 37 príhodami (3,8 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,37; 95 % CI 0,20; 0,68; $P = 0,002$) a 16 príhod (2,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 150 mg v porovnaní s 30 príhodami (3,9 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,51; 95 % CI 0,28; 0,93; $P = 0,03$). Výskyt intrakraniálneho krvácania bol v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatranetexilátom nižší ako v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom: 3 príhody (0,3 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 110 mg v porovnaní s 10 príhodami (1,0 %) v skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,30; 95 % CI 0,08; 1,07; $P = 0,06$) a 1 príhoda (0,1 %) v skupine s duálnou liečbou dabigatranetexilátom 150 mg v porovnaní s 8 príhodami (1,0 %) v zodpovedajúcej skupine s tripletnou liečbou warfarínom (pomer rizika 0,12; 95 % CI 0,02; 0,98; $P = 0,047$). Incidenca kombinovaného koncového ukazovateľa účinnosti úmrtia, tromboembolických príhod (infarktu myokardu, cievej mozgovej príhody alebo systémovej embólie) alebo neplánovanej revaskularizácie bola v oboch skupinách s duálnou liečbou dabigatranetexilátom non-inferiorna voči skupine s tripletnou liečbou warfarínom (13,7 % vs. 13,4 %; pomer rizika 1,04; 95 % CI: 0,84; 1,29; $P = 0,0047$ pre non-inferioritu). Medzi skupinami s duálnou liečbou dabigatranetexilátom a skupinou s tripletnou liečbou warfarínom neboli v jednotlivých zložkách koncových ukazovateľov účinnosti žiadne štatistické rozdiely.

Táto štúdia ukázala, že duálna liečba dabigatranetexilátom a antagonistom P2Y12 signifikantne znížila riziko krvácania v porovnaní s tripletnou liečbou warfarínom, pričom u pacientov s fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PKI so stentovaním, bola v prípade kombinovaných tromboembolických príhod non-inferiorna.

Liečba hlbokoj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) u dospelých (liečba DVT/PE)

Účinnosť a bezpečnosť sa skúmala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito-zaslepených, zdvojených štúdiách s paralelnými skupinami RE-COVER a RE-COVER II. Tieto štúdie porovnávali dabigatranetexilát (150 mg dvakrát denne) s warfarínom (cieľové INR 2,0-3,0) u pacientov s akútnou DVT a/alebo PE. Primárnym cieľom týchto štúdií bolo stanoviť či bol dabigatranetexilát non-inferiorný voči warfarínu v znižovaní výskytu primárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol

kombináciou rekurencie symptomatickej DVT a/alebo PE a súvisiacich úmrtí v priebehu 6 mesiacov obdobia liečby.

V súhrne štúdií RE-COVER a RE-COVER II bolo celkovo randomizovaných 5 153 pacientov a 5 107 bolo liečených.

Dĺžka liečby fixnou dávkou dabigatranu bola 174,0 dní bez sledovania koagulácie. U pacientov randomizovaných na warfarín bol medián času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0 až 3,0) 60,6 %.

V klinických skúšaní sa dokázalo, že liečba dabigatranetexilátom 150 mg dvakrát denne bola non-inferiorna voči liečbe warfarínom ((hranica non-inferiority pre RE-COVER a RE-COVER II: 3,6 pre rozdiel rizík a 2,75 pre hazard ratio).

Tabuľka 25: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v súhrne štúdií RE-COVER a RE-COVER II

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Liečení pacienti	2 553	2 554
Rekurentný symptomatický VTE a úmrtie súvisiace s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)	1,09 (0,77; 1,54)	
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti		
Rekurentný symptomatický VTE a všetky príčiny úmrtí	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)
95 % interval spoľahlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % interval spoľahlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtie súvisiace s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Všetky príčiny úmrtí	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % interval spoľahlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

Prevenia rekurentnej hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) u dospelých (prevencia DVT/PE)

Vykonal sa dve randomizované, dvojito-zaslepené štúdie s paralelnými skupinami s pacientmi predtým liečenými antikoagulačnou liečbou. Do RE-MEDY, warfarínom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 3 až 12 mesiacov, ktorí potrebovali ďalšiu antikoagulačnú liečbu

a do RE-SONATE, placebom kontrolovanej štúdie, boli zaradení už liečení pacienti počas 6 až 18 mesiacov inhibítormi Vitamínu K.

Cieľom štúdie RE-MEDY bolo porovnať bezpečnosť a účinnosť perorálneho dabigatranetexilátu (150 mg dvakrát denne) s warfarínom (cieľové INR 2,0-3,0) počas dlhodobej liečby a prevenciu rekurentnej symptomatickej DVT a/alebo PE. Celkovo bolo randomizovaných 2 866 pacientov a 2 856 pacientov bolo liečených. Dĺžka liečby dabigatranetexilátom bola v rozsahu od 6 do 36 mesiacov (medián 534,0 dní). U pacientov randomizovaných na warfarín bol medián času v terapeutickom rozsahu (INR 2,0-3,0) 64,9 %.

RE-MEDY potvrdila, že liečba 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne bola non-inferiorna voči warfarínu (rozpätie non-inferiority: 2,85 pre pomer rizika a 2,8 pre rozdiel rizík).

Tabuľka 26: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdiu RE-MEDY

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Warfarín
Liečení pacienti	1 430	1 426
Rekurentný symptomatický VTE a úmrtie súvisiace s VTE	26 (1,8 %)	18 (1,3 %)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)	1,44 (0,78; 2,64)	
rozpätie pre non-inferioritu	2,85	
Pacienti s príhodou do 18 mesiacov	22	17
Kumulatívne riziko pri 18 mesiacoch (%)	1,7	1,4
Rozdiel rizík voči warfarínu (%)	0,4	
95 % interval spoľahlivosti rozpätie pre non-inferioritu	2,8	
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti		
Rekurentný symptomatický VTE a všetky príčiny úmrtí	42 (2,9 %)	36 (2,5 %)
95 % interval spoľahlivosti	2,12; 3,95	1,77; 3,48
Symptomatická DVT	17 (1,2 %)	13 (0,9 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,69; 1,90	0,49; 1,55
Symptomatická PE	10 (0,7 %)	5 (0,4 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,34; 1,28	0,11; 0,82
Úmrtie súvisiace s VTE	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,39	0,00; 0,39
Všetky príčiny úmrtí	17 (1,2 %)	19 (1,3 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,69; 1,90	0,80; 2,07

Cieľom štúdie RE-SONATE bolo vyhodnotiť superioritu dabigatranetexilátu voči placebo v prevencii rekurentnej symptomatickej DVT a/alebo PE u pacientov, ktorí už ukončili 6 až 18 mesačnú liečbu VKA. Plánovaná liečba bola 6 mesiacov 150 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne bez potreby monitorovania.

Štúdia RE-SONATE potvrdila, že dabigatranetexilát bol superiorný voči placebo v prevencii

rekurentných symptomatických príhod DVT/PE vrátane nevysvetliteľných úmrtí s rizikom redukcie z 5,6 % na 0,4 % (relatívne riziko redukcie 92 % na základe pomeru rizika) v priebehu liečebnej periódy ($p < 0,0001$). Všetky sekundárne analýzy a analýza citlivosti primárneho koncového ukazovateľa a všetkých sekundárnych koncových ukazovateľov preukázali superioritu dabigatranetexilátu voči placebo.

Štúdia obsahovala následné pozorovania v priebehu 12 mesiacov po ukončení liečby. Po ukončení liečby skúšaným liekom sa účinok zachoval do konca sledovaného obdobia, čo poukazuje na to, že bol účinok úvodnej liečby dabigatranetexilátom zachovaný. Nepozoroval sa žiaden návrat ochorenia (rebound efekt). Na konci sledovaného obdobia boli príhody VTE u pacientov liečených dabigatranetexilátom 6,9 % voči 10,7 % v skupine s placebom (pomer rizika 0,61 (95 % CI 0,42; 0,88), $p=0,0082$).

Tabuľka 27: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti (VTE je kombináciou DVT a/alebo PE) do konca obdobia po liečbe v štúdiu RE-SONATE

	Pradaxa 150 mg dvakrát denne	Placebo
Liečení pacienti	681	662
Rekurentný symptomatický VTE a súvisiace úmrtia	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
Pomer rizika voči warfarínu (95 % interval spoľahlivosti)	0,08 (0,02; 0,25)	
p-hodnota pre superioritu	< 0,0001	
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti		
Rekurentný symptomatický VTE a všetky príčiny úmrtí	3 (0,4 %)	37 (5,6 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,09; 1,28	3,97; 7,62
Symptomatická DVT	2 (0,3 %)	23 (3,5 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,04; 1,06	2,21; 5,17
Symptomatická PE	1 (0,1 %)	14 (2,1 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,82	1,16; 3,52
Úmrtie súvisiace s VTE	0 (0)	0 (0)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,54	0,00; 0,56
Nevysvetliteľné úmrtie	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09
Všetky príčiny úmrtí	0 (0)	2 (0,3 %)
95 % interval spoľahlivosti	0,00; 0,54	0,04; 1,09

Klinické skúšania v prevencii trombembolizmu u pacientov s umelými náhradami srdcových chlopní

Štúdia fázy II skúmala dabigatranetexilát a warfarín u celkovo 252 pacientov po nedávnej kardiochirurgickej výmene chlopní mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne pred viac ako tromi mesiacmi. Bolo zistených viac trombembolických príhod (prevažne cievna mozgová príhoda a symptomatická/asymptomatická trombóza umelej srdcovej chlopne) a viac príhod krvácania s dabigatranetexilátom než s warfarínom. U pacientov tesne po operácii sa prejavilo veľké krvácanie

prevažne ako hemoragická perikardiálna efúzia hlavne u pacientov, ktorí začali užívať dabigatranetexilát krátko (t.j. na tretí deň) po kardiochirurgickej výmene chlopňových náhrad.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra upustila od povinnosti predkladať výsledky štúdií s Pradoxou zo všetkých podskupín pediatrickej populácie na v schválenej indikácii (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Farmakokinetika a farmakodynamika dabigatranetexilátu podávaného dvakrát denne počas troch po sebe nasledujúcich dní (celkovo 6 dávok) na konci štandardnej antikoagulačnej liečby sa hodnotili v otvorenej štúdií bezpečnosti a znášateľnosti s 9 stabilizovanými dospelými pacientmi (12 až < 18 rokov). Všetci pacienti dostali úvodnú perorálnu dávku 1,71 (\pm 10 %) mg dabigatranetexilátu/kg (80 % dávky pre dospelých 150 mg/70 kg upravenej podľa telesnej hmotnosti pacienta). Na základe koncentrácií dabigatranu a klinického vyhodnotenia sa dávka následne modifikovala na cieľovú dávku 2,14 (\pm 10 %) mg dabigatranetexilátu/kg (100 % dávky pre dospelých upravenej podľa telesnej hmotnosti pacienta). V tomto malom počte dospelých pacientov boli kapsuly dabigatranetexilátu očividne tolerované s iba troma miernymi a prechodnými nežiaducimi gastrointestinálnymi príhodami hlásenými u dvoch pacientov. Vzhľadom na relatívne nízku expozíciu bola koagulácia po 72 hodinách (za predpokladu minimálnej hladiny dabigatranu v rovnovážnom stave alebo stave blízkom rovnovážnemu stavu) len s mierne predĺženým aPTT na maximálne 1,60-násobok, ECT na 1,86-násobok a Hemoclot TT (Anti-FIIa) na 1,36-násobok, v uvedenom poradí. Plazmatické koncentrácie dabigatranu pozorované po 72 hodinách boli relatívne nízke, medzi 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml po posledných dávkach medzi 100 mg a 150 mg (gPriemerná dávka normalizovanej celkovej plazmatickej koncentrácie dabigatranu 0,493 ng/ml/mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dabigatranetexilát sa po perorálnom podaní rýchlo a kompletne konvertuje na dabigatran, čo je aktívna forma v plazme. Hydrolytické štiepenie „prodrug“ dabigatranetexilátu na aktívny dabigatran katalyzované esterázou je predominantnou metabolickou reakciou. Absolútna biologická dostupnosť dabigatranu po perorálnom podaní Pradaxy bola približne 6,5 %.

Farmakokinetický profil dabigatranu v plazme po perorálnom podaní Pradaxy u zdravých dobrovoľníkov je charakterizovaný rýchlym vzostupom plazmatických koncentrácií s C_{max} dosiahnutým v priebehu 0,5 a 2,0 hodín od podania.

Absorpcia

Štúdia hodnotiaca pooperačnú absorpciu dabigatranetexilátu 1-3 hodiny po operácii demonštrovala relatívne pomalú absorpciu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ktorá znázorňovala plochý profil plazmatických koncentrácií v čase bez vysokých maxim plazmatických koncentrácií. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 6 hodín po podaní v pooperačnom období vzhľadom na spolupôsobiaci faktory, ako sú anestézia, gastrointestinálna paréza a vplyvy chirurgického výkonu nezávisle od perorálnej liekovej formy. Ďalšia štúdia demonštrovala, že pomalá a oneskorená absorpcia je obvykle prítomná len v deň chirurgického výkonu. V nasledujúcich dňoch je absorpcia dabigatranu rýchla s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými 2 hodiny po podaní lieku.

Potrava neovplyvňuje biologickú dostupnosť dabigatranetexilátu, ale oneskoruje čas dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií o 2 hodiny.

C_{max} a AUC boli úmerné dávke.

Perorálna biologická dostupnosť sa môže zvýšiť o 75 % po podaní jednej dávky a 37 % v rovnovážnom stave v porovnaní s liekovou formou referenčnej kapsuly, keď sa pelety užijú bez

hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC) kapsuly. Preto sa v klinickej praxi vždy musí dbať na zachovanie celistvosti HPMC kapsuly, aby sa predišlo neúmyselne zvýšenej biologickej dostupnosti dabigatranetexilátu (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Pozorovali sa nízke koncentrácie (34-35 %) nezávisle viazaného dabigatranu na ľudské plazmatické bielkoviny. Distribučný objem dabigatranu 60-70 l presiahol objem celkovej telesnej vody, čo poukazuje na strednú tkanivovú distribúciu dabigatranu.

Biotransformácia

Metabolizmus a vylučovanie dabigatranu sa sledovali po podaní jednorazovej intravenózne dávky rádioaktívne značeného dabigatranu zdravým mužom. Po intravenózne dávke sa rádioaktívne označený dabigatran vylučoval primárne močom (85 %). Fekálne vylučovanie zodpovedalo 6 % podanej dávky. Eliminácia celkovej rádioaktivity bola 168 hodín po podaní dávky v rozsahu 88-94 % podanej dávky.

Dabigatran podlieha konjugácii, čím vznikajú farmakologicky aktívne acylglukuronidy. Existujú štyri polohové izoméry, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O -acylglukuronid, z ktorých každý predstavuje menej ako 10 % celkového dabigatranu v plazme. Stopy iných metabolitov boli detegovateľné len vysoko senzitívnymi analytickými metódami. Dabigatran sa vylučuje primárne v nezmenenej podobe močom rýchlosťou približne 100 ml/min, čo zodpovedá rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie dabigatranu preukázali biexponenciálny pokles s priemerným terminálnym polčasom 11 hodín u zdravých starších jedincov. Po opakovanom podávaní sa pozoroval terminálny polčas asi 12 – 14 hodín. Polčas bol nezávislý od dávky. Pri poruche funkcie obličiek sa polčas predĺžil, ako je uvedené v tabuľke 28.

Osobitné populácie

Obličková nedostatočnosť

V štúdiách fázy I je expozícia (AUC) dabigatranu po perorálnom podaní Pradaxy približne 2,7-násobne vyššia u dobrovoľníkov so stredne závažnou obličkovou nedostatočnosťou (CrCl medzi 30-50 ml/min) než u osôb bez obličkovej nedostatočnosti.

Na malom počte dobrovoľníkov so závažnou obličkovou nedostatočnosťou (CrCl medzi 10-30 ml/min) bola expozícia (AUC) dabigatranu približne 6-krát vyššia a polčas približne 2-krát dlhší než tie, ktoré sa pozorovali v skupine pacientov bez obličkovej nedostatočnosti (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Tabuľka 28: Polčas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek.

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (CrCl) [ml/min]	Geometrický priemer (gCV %; rozsah) polčas [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)

Dodatočne sa v prospektívnej otvorenej randomizovanej farmakokinetickej štúdií vyhodnocovala expozícia dabigatranu (pri minimálnej a maximálnej koncentrácii) u pacientov s NVAF so závažnou

poruchou funkcie obličiek (definovanou ako klírens kreatinínu [CrCl] 15 - 30 ml/min), ktorí dostávali 75 mg dabigatranetexilátu dvakrát denne.

Výsledkom tohto režimu bol geometrický priemer minimálnej koncentrácie 155 ng/ml (gCV 76,9 %), meraný tesne pred podaním ďalšej dávky, a geometrický priemer maximálnej koncentrácie 202 ng/ml (gCV 70,6 %), meraný dve hodiny po podaní poslednej dávky.

Klírens dabigatranu pomocou hemodialýzy sa skúmal u 7 pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek (end-stage renal disease, ESRD) bez fibrilácie predsiení. Dialýza sa vykonala s dialyzačnou rýchlosťou prietoku 700 ml/min, trvala štyri hodiny a rýchlosť prietoku krvi bola buď 200 ml/min alebo 350-390 ml/min. Toto viedlo k odstráneniu od 50 % do 60 % neviazaných alebo celkových koncentrácií dabigatranu. Množstvo liečiva odstránené dialýzou je úmerné rýchlosti prietoku krvi pri miere prietoku krvi až do 300 ml/min. Antikoagulačná aktivita dabigatranu sa znižovala s poklesom plazmatických koncentrácií a procedúra neovplyvnila pomer PK/PD.

Priemerný CrCl v RE-LY bol 68,4 ml/min. Takmer polovica (45,8 %) pacientov RE-LY mala CrCl > 50 - < 80 ml/min. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl medzi 30 - 50 ml/min) mali v priemere 2,29-násobne a 1,81-násobne vyššie plazmatické koncentrácie dabigatranu pred a po jeho podaní (v uvedenom poradí), ak sa porovnali s pacientmi bez poruchy funkcie obličiek (CrCl ≥ 80 ml/min).

Medián CrCl v štúdií RE-COVER bol 100,4 ml/min. 21,7 % pacientov malo miernu poruchu funkcie obličiek (CrCl > 50 - < 80 ml/min) a 4,5 % pacientov malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (CrCl medzi 30 a 50 ml/min). Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek mali rovnovážny stav s priemerom plazmatických koncentrácií dabigatranu pred podaním dávky 1,8-násobne a 3,6-násobne vyšším v porovnaní s pacientmi s CrCl > 80 ml/min, v uvedenom poradí. Podobné hodnoty CrCl boli zistené v RE-COVER II.

Medián CrCl v štúdiách RE-MEDY a RE-SONATE bol 99,0 ml/min a 99,7 ml/min, v uvedenom poradí. V štúdiách RE-MEDY a RE-SONATE malo 22,9 % a 22,5 % pacientov CrCl > 50 - < 80 ml/min a 4,1 % a 4,8 % malo CrCl medzi 30 a 50 ml/min.

Starší pacienti

Špecifické farmakokinetické štúdie fázy I so staršími jedincami dokázali 40 až 60 % vzostup AUC a viac než 25 % vzostup C_{max} v porovnaní s mladými jedincami.

Vplyv veku na expozíciu dabigatranu sa potvrdil v štúdií RE-LY s asi 31 % vyššou minimálnou koncentráciou u jedincov ≥ 75 rokov a s asi 22 % nižšou minimálnou koncentráciou u jedincov < 65 rokov v porovnaní s jedincami medzi 65 a 75 rokov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Nepozorovala sa žiadna zmena expozície dabigatranu u 12 jedincov zo stredne závažnou pečeneovou nedostatočnosťou (Child Pugh B) v porovnaní s 12 kontrolnými jedincami (pozri časti 4.2 a 4.4).

Telesná hmotnosť

Minimálne koncentrácie dabigatranu boli asi o 20 % nižšie u pacientov s telesnou hmotnosťou > 100 kg v porovnaní s 50-100 kg. Väčšina (80,8 %) jedincov bola v kategórii ≥ 50 kg a < 100 kg bez jasného detegovaného rozdielu (pozri časti 4.2 a 4.4). Dostupné sú obmedzené klinické údaje u pacientov ≤ 50 kg.

Pohlavie

V štúdiách na primárnu prevenciu VTE bola expozícia liečiva asi o 40 % až 50 % vyššia u pacientok, ale úprava dávky sa neodporúča. U žien s fibriláciou predsiení boli v priemere o 30 % vyššie minimálne koncentrácie a koncentrácie po podaní dávky. Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 4.2).

Etnický pôvod:

Medzi belochmi, Afroameričanmi, Hispáncami, Japoncami a čínskymi pacientmi sa nepozorovali klinicky významné medzietnické rozdiely týkajúci sa farmakokinetiky a farmakodynamiky dabigatranu.

Farmakokinetické interakcie

In vitro štúdie interakcií nepreukázali žiadnu inhibíciu alebo indukciu hlavných izoenzýmov cytochrómu P450. Potvrdilo sa to v *in vivo* štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi, u ktorých sa nepreukázala žiadna interakcia medzi touto liečbou a nasledovnými liečivami: atorvastatín (CYP3A4), digoxín (interakcia s transportérom P-gp) a diklofenak (CYP2C9).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky, ktoré sa pozorovali v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, boli spôsobené vystupňovaným farmakodynamickým účinkom dabigatranu.

Vplyv na ženskú fertilitu sa pozoroval vo forme redukcie implantácií a vzostupu preimplantačných strát pri dávke 70 mg/kg (5-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov). Pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky (5 až 10-násobok plazmatickej hladiny expozície u pacientov), sa pozoroval na potkanoch a králikoch pokles hmotnosti plodu a menšia životaschopnosť spolu so vzostupom zmien na plodoch. V pre- a postnatálnej štúdii sa pozoroval vzostup fetálnej mortality pri dávkach, ktoré boli toxické pre samice (dávka korešpondujúca s plazmatickou expozičnou hladinou 4-násobne vyššou ako sa pozorovala u pacientok).

Štúdie celoživotnej toxicity na potkanoch a myšiach neukázali tumorogénny potenciál dabigatranu do maximálnych dávok 200 mg/kg.

Dabigatran, aktívna zložka dabigatranetexilátmesilátu, je v životnom prostredí stabilný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kyselina vínna
arabská guma
hypromelóza
dimetikón 350
mastenec
hydroxypropylcelulóza

Obal kapsuly

karagénan
chlorid draselný
oxid titaničitý
indigokarmín (E132)
hypromelóza

Tlačiarenská čerň

šlak

čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blister a fľaška

3 roky

Po prvom otvorení fľašky sa liek musí spotrebovať do 4 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľka obsahuje 10 x 1, 30 x 1 alebo 60 x 1 tvrdú kapsulu v perforovanom alumíniomom jednodávkovom blistri.

Viacpočetné balenie obsahujúce 3 balenia 60 x 1 tvrdú kapsulu (180 tvrdých kapsúl) v perforovanom alumíniomom jednodávkovom blistri.

Viacpočetné balenie obsahujúce 2 balenia 50 x 1 tvrdú kapsulu (100 tvrdých kapsúl) v perforovanom alumíniomom jednodávkovom blistri.

Škatuľka obsahuje 6 pretlačovacích pásov (60 x 1) v bielom perforovanom alumíniomom jednodávkovom blistri.

Polypropylénová fľaška so skrutkovacím uzáverom obsahuje 60 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri vyberaní kapsúl Pradaxy z blistra treba venovať pozornosť nasledovným pokynom:

- Z plátu blistra sa má pozdĺž perforovanej čiary oddeliť jeden samostatný blister.
- Fólia na zadnej časti sa má odlúpnuť a môže sa vyňať kapsula.
- Tvrdé kapsuly sa nemajú pretláčať cez fóliu blistra.
- Fólia sa má z blistra oddeliť až vtedy, keď je potrebné použiť tvrdú kapsulu.

Pri vyberaní tvrdej kapsuly z fľašky treba dodržiavať nasledovné pokyny:

- Uzáver sa otvára zatlačením a otočením.
- Po vybratí kapsuly sa má uzáver vrátiť ihneď naspäť na fľašku a fľaška sa má pevne uzatvoriť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. marca 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2018
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.