

## **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Pradaxa 75 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg dabigatranetexilátu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Kapsuly s bielym nepriehľadným vrchnákom a bielym nepriehľadným telom veľkosti 2 naplnené žltkastými peletami. Vrchnák kapsuly je označený symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim, telo "R75".

## 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.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

#### **Primárna prevencia žilovej trombembólie pri ortopedickom chirurgickom zákroku**

Odporúčaná dávka Pradaxy a dĺžka liečby na primárnu prevenciu žilovej trombembólie 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
<b><u>Odporúčané zníženie dávky</u></b>			
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 ošetrovateľom 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 použitie 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 trombolizmu u pacientov, ktorí podstúpili elektívnu totálnu chirurgickú náhradu bedrového kĺbu alebo totálnu chirurgickú náhradu kolena.

### 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 neatvárali 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 ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ )
- 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 intraspínálne 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. Neobjasiteľný 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).

Použitie inhibítorov agregácie krvných doštičiek ako sú klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), ako aj prítomnosť ezofagitídy, gastritídy alebo gastroezofageálneho refluxu zvyšuje riziko krvácania do gastrointestinálneho traktu.

## Rizikové faktory

Tabuľka 2 sumarizuje faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania.

### **Tabuľka 2: Faktory, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania**

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

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 2 vyššie). Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní Pradaxy s verapamilom, amiodarónom, chinidínom alebo klaritromycínom (inhibítory P-gp), obzvlášť v prípade výsktu 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 krvácajúcich komplikácií“).

### Zníženie dávky

Odporúča sa zníženie dávky, ako je uvedené v časti 4.2.

### 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 vykonávať.

Tabuľka 3 znázorňuje hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania (pozri časť 5.1)

**Tabuľka 3: Hranice testov koagulácie v čase minimálnej koncentrácie, ktoré sa môžu spájať so zvýšeným rizikom krvácania**

Test (v čase minimálnej koncentrácie)	
dTT [ng/ml]	> 67
ECT [x-násobok hornej hranice normy]	Žiadne údaje
aPTT [x-násobok hornej hranice normy]	> 1,3
INR	Nemá sa robiť

### Použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlej cievnej mozgovej príhody

Môže sa zvážiť použitie fibrinolytických liekov na liečbu náhlej 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.

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 4 sumarizuje zásady na ukončenie liečby pred invazívnym alebo chirurgickým zákrokom.

**Tabuľka 4: 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 katétrov. 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 Pradaxa opäť začať podávať 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 opatrnosťou (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 opatrnosťou.

#### 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 kontrolovaných klinických skúšaní skúmajúcich prevenciu VTE po elektívnej chirurgickej náhrade bedrového kĺbu alebo kolena 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).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcie s transportérmi

Dabigatranetexilát je substrát pre efluxný transportér P-gp. Predpokladá sa, že súbežné podávanie silných inhibítorov P-gp (pozri tabuľku 5) 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 5: Interakcie s transportérmi**

<i>Inhibitory 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 takrolimusom 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 inhibítoroch.
<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 líši 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	<p>Ak sa podala jednorazová dávka 75 mg dabigatranetexilátu súbežne so záťažovou dávkou 180 mg tikagreloru, AUC dabigatranu sa zvýšila na 1,73-násobok a <math>C_{max}</math> na 1,95-násobok. Po opakovaných dávkach tikagreloru 90 mg dvakrát denne sa zvýšila expozícia dabigatranu na 1,56-násobok pre <math>C_{max}</math> a na 1,46-násobok pre AUC.</p> <p>Súbežné podávanie záťažovej dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatranetexilátu (v rovnovážnom stave) zvýšilo <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu na 1,49-násobok a <math>C_{max,ss}</math> 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 <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu sa znížilo na 1,27-násobok a <math>C_{max,ss}</math> na 1,23-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatranetexilátu. Začatie liečby užitím záťažovej dávky tikagreloru sa odporúča takto časovo oddeliť.</p> <p>Súbežné podávanie 90 mg tikagreloru dvakrát denne (udržiavacia dávka) so 110 mg dabigatranetexilátu zvýšilo upravenú <math>AUC_{\tau,ss}</math> dabigatranu na 1,26-násobok a <math>C_{max,ss}</math> na 1,29-násobok, v porovnaní s podaním samotného dabigatranetexilátu.</p>
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	<p>Predpokladá sa, že súbežné podanie bude mať za následok zníženie koncentrácie dabigatranu.</p> <p>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,</p>
<i>Inhibítory proteázy, ako je ritonavir</i>	
<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.
<i>Substráty P-gp</i>	
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 antagonisty vitamínu K, rivaroxaban alebo iné perorálne antikoagulanciá (pozri časť 4.3) a antiagregačné lieky, ako sú antagonisty receptorov GPIIb/IIIa, tiklopidín, prasugrel, tikagrelor, dextrán a sulfinpyrazón (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 predsieni (pozri časť 4.3).

**Tabuľka 6: 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 sa zvyšuje 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 $AUC_{t,ss}$ 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 $AUC_{t,ss}$ 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 7: Ďalšie interakcie**

<u>Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovali riziko krvácania vo všetkých liečebných skupinách klinického skúšania fázy III porovnávajúcom dabigatran s warfarínom na prevenciu cievnej mozgovej príhody u pacientov s fibriláciou predsiení (RE-LY).
<u>Látky ovplyvňujúce žalúdočné pH</u>	
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 Pradoxou v klinických skúšaníach a nepreukázalo sa, že by súbežná liečba s PPI znižovala účinok Pradaxy.
Ranitidín	Ranitidín podávaný spolu s Pradoxou 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 Pradoxou.

### 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 Pradoxou 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 Ovplynenie 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

V aktívne kontrolovaných klinických skúšaní na prevenciu VTE sa liečilo 6 684 pacientov 150 mg alebo 220 mg Pradaxy denne.

Najčastejšie hlásené udalosti sú krvácania vyskytujúce sa u približne 14 % pacientov: frekvencia veľkých krvácaní (vrátane krvácaní z rany) je nižšia ako 2 %.

Hoci v klinických skúšaní 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 8 sa uvádzajú nežiaduce reakcie klasifikované podľa systémového triedenia orgánov (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 8: Nežiaduce reakcie**

SOC / Preferovaný termín	Frekvencia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Pokles hemoglobínu	Časté
Anémia	Menej časté
Pokles hematokritu	Menej časté
Trombocytopenia	Zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Precitlivosť na liečivo	Menej časté
Anafylaktická reakcia	Zriedkavé
Angioedém	Zriedkavé
Žihľavka	Zriedkavé
Vyrážka	Zriedkavé
Svrbenie	Zriedkavé
Bronchospazmus	Neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Intrakraniálne krvácanie	Zriedkavé
<b>Poruchy ciev</b>	
Hematóm	Menej časté
Krvácanie z rany	Menej časté
Krvácanie	Zriedkavé
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Epistaxa	Menej časté

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

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Krvácaivé 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 krvácajúce komplikácie, ako je syndróm kompartmentu a akútne renálne zlyhanie spôsobené hypoperfúziou. Preto sa má pri posudzovaní stavu u každého pacienta dostávajúceho antikoagulačnú liečbu zvážiť možnosť krvácania. V prípade nekontrolovateľného krvácania je k dispozícii antidotum dabigatranu, idarucizumab (pozri časť 4.9).

Tabuľka 9 ukazuje počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie počas liečebnej periódy pri prevencii VTE v dvoch pivotných klinických skúšaniach v závislosti od dávky.

**Tabuľka 9: Počet (%) pacientov, u ktorých sa vyskytla nežiaduca reakcia krvácanie**

	Pradaxa 150 mg N (%)	Pradaxa 220mg N (%)	Enoxaparín N (%)
Liečení	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)

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 akékoľvek 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](mailto: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 adekvátne 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 krvácajúcich 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 zvážiť 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 zvážiť aj podanie koncentrátov trombocytov. Každá symptomatická liečba sa má podávať podľa úsudku lekára.

V závislosti na dostupných možnostiach sa má v prípade veľkého krvácania zvážiť 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 hydrolýzou, ktorá je katalyzovaná esterázou, na dabigatran. Dabigatran je silný kompetitívne reverzibilný priamy inhibítory trombínu a je hlavnou aktívnou látkou v plazme.

Keďže trombín (serínová proteáza) umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín počas koagulačnej kaskády, jeho inhibícia zabraňuje 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 zvážiť 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 koncentraciách 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 3), ktoré sa považuje, za súvisiace so zvýšeným rizikom krvácania.

Rovnovážny stav (po 3 dňoch) geometrického priemeru vrcholových plazmatických koncentrácií dabigatranu meraných 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.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Etnický pôvod*

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

##### Klinické skúšania v prevencii žilového trombolizmu (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 (jedno pre operačnú náhradu kolena a jedno pre operačnú náhradu bedrového kĺbu) Pradaxu 75 mg alebo 110 mg v priebehu 1-4 hodín po operácii s následnou 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).

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

Výsledky oboch štúdií dokázali, že antitrombotický efekt Pradaxy 220 mg a 150 mg bol štatisticky noninferiorný 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 10). Lepšie výsledky sa pozorovali pri dávke 220 mg, pri ktorej bol bodový odhad veľkého VTE mierne lepší ako pri enoxaparíne (tabuľka 10).

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 (5539 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 10.

Údaje pre koncový ukazovateľ celkového VTE a všetky príčiny mortality sú uvedené v tabuľke 11.

Údaje na posudzovanie veľkého krvácania sú uvedené v tabuľke 12 nižšie.

**Tabuľka 10: 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	Pradaxa 150 mg	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 11: 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	Pradaxa 150 mg	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 12: Veľké príhody krvácania podľa liečby v jednotlivých štúdiách RE-MODEL a RE-NOVATE**

Klinické skúšanie	Pradaxa 220 mg	Pradaxa 150 mg	Enoxaparín 40 mg
RE-NOVATE (bedrový kĺb)			
Liečení pacienti N	1 146	1 163	1 154
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)

*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 chlopni mechanickými náhradami (t.j. počas ich aktuálneho pobytu v nemocnici) a u pacientov, ktorí dostali mechanickú náhradu srdcovej chlopne viac ako pred 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 Pradaxou zo všetkých podskupín pediatrickej populácie na prevenciu trombembolických príhod v schválenej indikácii (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**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 13.

### 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 13: Počas celkového dabigatranu u zdravých jedincov a jedincov s poruchou funkcie obličiek.**

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

#### 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 pečeneňovou 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.

#### 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  
hypromelóza

#### Tlačiarenská čerň

šelak  
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 alumíniovom jednodávkovom blistri.

Škatuľka obsahuje šesť pretlačovacích pásov (60 x 1) v bielom perforovanom alumíniovom 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 REGISTRÁCI

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



Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/442/001

EU/1/08/442/002

EU/1/08/442/003

EU/1/08/442/004

EU/1/08/442/017

## **9. 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>.