

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

Doporučené dávky přípravku Pradaxa v indikacích SPAF, DVT a PE jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučení pro dávkování pro SPAF, DVT a PE

	Doporučení pro dávkování
Prevence cévních mozkových příhod a systémové embolie u dospělých pacientů s NVFS s jedním nebo více rizikovými faktory (SPAF)	300 mg přípravku Pradaxa, která se užívá ve formě jedné tablety po 150 mg dvakrát denně
Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a prevence recidivy DVT a PE u dospělých pacientů (DVT/PE)	300 mg přípravku Pradaxa, která se užívá ve formě jedné tablety po 150 mg následující po léčbě parenterálním antikoagulačním přípravkem, která trvala nejméně 5 dní
<i>Doporučeno snížení dávky</i>	
Pacienti ve věku ≥ 80 let	Denní dávka přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně
Pacienti, kteří dostávají současně verapamil	
<i>Snížení dávky je třeba zvážit</i>	
Pacienti ve věku 75–80 let	Měla by být zvolena denní dávka přípravku Pradaxa 300 mg nebo 220 mg na základě individuálního posouzení rizika tromboembolie nebo rizika krvácení
Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min)	
Pacienti s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem	
Ostatní pacienti se zvýšeným rizikem krvácení	

U indikace DVT/PE je doporučení pro užívání přípravku Pradaxa 220 mg ve formě jedné tablety o síle 110 mg dvakrát denně založeno na farmakokinetických a farmakodynamických analýzách a nebylo zkoumáno v tomto klinickém prostředí. Viz dále níže a body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2.

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

Zhodnocení funkce ledvin před a během léčby přípravkem Pradaxa

U všech pacientů a zvláště u starších pacientů (>75 let), protože u této věkové skupiny může být častá porucha funkce ledvin:

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

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

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

Ke zhodnocení funkce ledvin (CrCL v ml/min) má být používána metoda dle Cockcroft-Gaulta.

Doba použití

Doba použití přípravku Pradaxa v indikacích SPAF, DVT a PE je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2: Doba použití pro SPAF a DVT/PE

Indikace	Doba použití
SPAF	Léčba by měla být dlouhodobá.
DVT/PE	Délku léčby je nutno stanovit individuálně po pečlivém posouzení přínosu léčby oproti riziku krvácení (viz bod 4.4). Krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) musí být zdůvodněno přítomností přechodných rizikových faktorů (například nedávným chirurgickým výkonem, traumatem, imobilizací), delší trvání léčby musí být zdůvodněno trvale přítomnými rizikovými faktory nebo diagnózou idiopatické DVT či PE.

Vynechaná dávka

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

Neměla by být zdvojnásobována dávka pro náhradu vynechaných jednotlivých dávek.

Vysazení přípravku Pradaxa

Přípravek Pradaxa by neměl být vysazen bez rady s lékařem. Pacienti by měli být informováni, aby kontaktovali svého ošetřujícího lékaře, pokud se u nich projeví gastrointestinální příznaky, jako je dyspepsie (viz bod 4.8).

Změna léčby

Z léčby přípravkem Pradaxa na parenterální antikoagulační léčbu:

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 12 hodin od podání poslední dávky přípravku Pradaxa (viz bod 4.5).

Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu přípravkem Pradaxa:

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat přípravek Pradaxa 0–2 hodiny před časem, na který připadá následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušování podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)) (viz bod 4.5).

Z léčby přípravkem Pradaxa na antagonistu vitamínu K (VKA):

Léčbu pomocí antagonisty vitamínu K je třeba upravit podle úrovně CrCL následujícím způsobem:

- CrCL \geq 50 ml/min: podávání VKA je třeba zahájit 3 dny před vysazením přípravku Pradaxa
- CrCL \geq 30 - < 50 ml/min: podávání VKA je třeba zahájit 2 dny před vysazením přípravku Pradaxa

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

Z antagonisty vitamínu K (VKA) na léčbu přípravkem Pradaxa:
Podávání antagonistů vitamínu K je nutno ukončit. Přípravek Pradaxa lze podat, jakmile hodnota INR je < 2,0.

Kardioverze (SPAF)

Léčbu přípravkem Pradaxa není nutno přerušovat z důvodu kardioverze.

Katetrizační ablace u fibrilace síní (SPAF)

Katetrizační ablaci lze provádět u pacientů léčených přípravkem Pradaxa v dávce 150 mg dvakrát denně. Léčba přípravkem Pradaxa se nemusí přerušovat (viz bod 5.1).

Perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením stentu (SPAF)

Pacienty s nevalvulární fibrilací síní podstupující perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu lze po dosažení hemostázy léčit přípravkem Pradaxa v kombinaci s antiagregancii (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro úpravy dávky u této populace viz tabulka 1 výše.

Pacienti s rizikem krvácení

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz body 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2) mají být pečlivě klinicky sledováni (zda se neobjevují známky krvácení nebo anémie). O úpravě dávky musí rozhodnout lékař po zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika u jednotlivých pacientů (viz tabulka 1 výše). Při identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem krvácení způsobeným nadměrnou expozicí vůči dabigatranu mohou napomoci koagulační testy (viz bod 4.4). Pokud je zjištěna nadměrná expozice vůči dabigatranu u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení, doporučuje se podávání snížené dávky 220 mg užívané ve formě jedné tobolky po 110 mg dvakrát denně. Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení, je nutno léčbu přerušit.

U jedinců s gastritidou, esofagitidou nebo s gastroesofageálním refluxem lze zvážit snížení dávky z důvodu zvýšeného rizika závažného gastrointestinálního krvácení (viz tabulka 1 výše a bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

Je doporučeno snížit dávkování u pacientů, kteří současně užívají verapamil (viz tabulka 1 výše a body 4.4 a 4.5). V tomto případě by měl být přípravek Pradaxa a verapamil užívány ve stejnou dobu.

Tělesná hmotnost

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2), ale doporučuje se pečlivý klinický dohled u pacientů s tělesnou hmotností < 50 kg (viz bod 4.4).

Pohlaví

Není potřeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pradaxa u pediatrické populace pro indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s NVFS.

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

Způsob podání

Přípravek Pradaxa je určen pro perorální podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko krvácení

Přípravek Pradaxa musí být podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace krevních destiček. Během léčby přípravkem Pradaxa může dojít ke krvácení v jakékoliv lokalizaci. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku musí vést k hledání zdroje krvácení.

Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zrušit antikoagulační účinek dabigatranu, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum) (viz bod 4.9).

V klinických studiích byl přípravek Pradaxa spojen s vyšším výskytem závažných gastrointestinálních krvácení. Zvýšené riziko bylo pozorováno u starších osob (≥ 75 let) u režimu dávkování 150 mg dvakrát denně. Další rizikové faktory (viz také tabulka 3) zahrnují současné podávání inhibitorů agregace krevních destiček, jako je klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA) nebo nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID) a rovněž přítomnost esofagitidy, gastritidy nebo gastroesofageálního refluxu.

Rizikové faktory

Tabulka 3 shrnuje faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

Tabulka 3: Faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení.

Farmakodynamické a farmakokinetické faktory	Věk ≥ 75 let
Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu	<u>Hlavní:</u> <ul style="list-style-type: none">• středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min)• silné inhibitory glykoproteinu P (viz bod 4.3 a 4.5)• současné podávání slabých až středně silných inhibitorů glykoproteinu P (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor, viz bod 4.3 a 4.5) <u>Vedlejší:</u> <ul style="list-style-type: none">• nízká tělesná hmotnost (< 50 kg)
Farmakodynamické interakce (viz bod 4.5)	<ul style="list-style-type: none">• ASA a další inhibitory agregace krevních destiček, jako je klopidogrel• NSAID• SSRI nebo SNRI• jiné léčivé přípravky ovlivňující hemostázu
Onemocnění / lékařské výkony / zákroky, u nichž je riziko krvácení zvýšené	<ul style="list-style-type: none">• vrozené nebo získané poruchy koagulace• trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů• nedávná biopsie, závažné zranění• bakteriální endokarditida• ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux

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

Upozornění a léčba při riziku krvácení

Pro léčbu krvácivých komplikací viz také bod 4.9.

Hodnocení přínosu a rizika

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

Pečlivý klinický dohled

V průběhu léčebné fáze je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují (viz tabulka 3 výše). Zvláštní pozornost je třeba věnovat situacím, kdy je přípravek Pradaxa podáván současně s verapamilem, amiodaronem, chinidinem nebo klarithromycinem (inhibitory P-gp) a zvláště při výskytu krvácení, zejména u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří jsou současně léčeni pomocí NSAID je doporučeno pečlivé sledování známek krvácení (viz bod 4.5).

Ukončení léčby přípravkem Pradaxa

U pacientů, u kterých se vyvine akutní selhání ledvin, musí být léčba přípravkem Pradaxa ukončena (viz také bod 4.3).

Když se objeví závažné krvácení, musí být léčba ukončena, zdroj krvácení musí být vyšetřen a může být zváženo podání přípravku Praxbind (idarucizumabum) (viz bod 4.9 Léčba krvácivých komplikací).

Snížení dávky

Snížení dávky by mělo být buď zváženo nebo je doporučeno, jak je uvedeno v bodě 4.2.

Použití inhibitorů protonové pumpy

Pro prevenci gastrointestinálního krvácení může být zváženo podávání inhibitoru protonové pumpy (PPI).

Laboratorní koagulační parametry

Ačkoli při podávání přípravku Pradaxa obecně není nutno rutinně monitorovat antikoagulační účinek, měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro detekci nadměrně vysoké expozice dabigatranu v případech přítomnosti dalších rizikových faktorů.

Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je nutno interpretovat s opatrností v důsledku jejich variability (viz bod 5.1). Test mezinárodního normalizovaného poměru (INR) je u pacientů léčených přípravkem Pradaxa nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto by test INR neměl být prováděn.

Tabulka 4 uvádí hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci (trough), které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (viz bod 5.1)

Tabulka 4: Hraniční hodnoty koagulačních testů při minimální koncentraci, které mohou být spojeny se zvýšeným rizikem krvácení

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

Použití fibrinolytik při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody

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

Chirurgické a jiné výkony

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

Léčbu přípravkem Pradaxa není nutno přerušovat z důvodu kardioverze. Léčbu přípravkem Pradaxa (150 mg dvakrát denně) není nutno přerušovat u pacientů podstupujících katetizační ablaci u fibrilace síní (viz bod 4.2).

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

Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony

Podávání přípravku Pradaxa je třeba dočasně přerušit. Pokud je nutno antikoagulační účinek přípravku Pradaxa rychle zrušit, je k dispozici specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum).

Zrušení antikoagulačního účinku dabigatranu vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění. Léčbu přípravkem Pradaxa lze znovu zahájit 24 hodin po podání přípravku Praxbind (idarucizumabum), pokud je pacient klinicky stabilní a bylo dosaženo adekvátní hemostázy.

Subakutní operace/výkony

Podávání přípravku Pradaxa je třeba dočasně přerušit. Pokud je to možné, měly by být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

Elektivní chirurgické výkon

Pokud je to možné, je třeba podávání přípravku Pradaxa přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem. U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, zvažte vysazení přípravku Pradaxa 2 – 4 dny před operací.

Tabulka 5 shrnuje pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony.

Tabulka 5: Pravidla pro přerušeni léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony

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

Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

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

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

Pooperační fáze

Léčba přípravkem Pradaxa by měla být po invazivní proceduře nebo chirurgickém výkonu znovu zahájena/zahájena co nejdříve, jakmile to umožní klinický stav a je dosaženo adekvátní hemostázy.

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Interakce s induktory glykoproteinu P

Očekává se, že současné podávání dabigatran-etexilátu s induktory glykoproteinu P povede ke snížení plazmatické koncentrace dabigatranu, a proto je třeba se mu vyhnout (viz body 4.5 a 5.2).

Pacienti s antifosfolipidovým syndromem

Přímo působící perorální antikoagulancia (DOAC) zahrnující dabigatran-etexilát nejsou doporučena u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Zvláště u pacientů s trojí pozitivitou (na lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2-glykoproteinu I) by mohla být léčba DOAC spojena se zvýšeným výskytem recidivujících trombotických příhod v porovnání s léčbou antagonisty vitamínu K.

Infarkt myokardu (IM)

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

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

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

Pacienti s aktivním maligním nádorovým onemocněním (DVT/PE)

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Transportní interakce

Dabigatran-etexilát je substrátem efluxního přenašeče P-gp. Očekává se, že současné podávání inhibitorů P-gp (viz tabulka 6) povede ke zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu.

Pokud není jinak specificky popsáno, je při současném podávání dabigatranu spolu se silnými inhibitory P-gp nutné pacienta pečlivě klinicky sledovat (pro známky krvácení nebo anémie). Při kombinaci s některými inhibitory P-gp může být nutné snížení dávky (viz body 4.2, 4.3, 4.4 a 5.1).

Tabulka 6: Transportní interakce

<i>Inhibitory P-gp</i>	
<i>Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)</i>	
Ketokonazol	Po podání jedné dávky 400 mg ketokonazolu perorálně došlo ke zvýšení celkové hodnoty AUC _{0-∞} dabigatranu 2,38násobně a celkové hodnoty C _{max} dabigatranu 2,35násobně, při opakovaném podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně perorálně byly tyto hodnoty zvýšeny 2,53násobně, respektive 2,49násobně.
Dronedaron	Při současném podávání dabigatran-etexilátu a dronedaronu se zvýšily hodnoty celkové AUC _{0-∞} respektive C _{max} dabigatranu asi 2,4násobně respektive 2,3násobně, a to při opakovaném podávání dávky 400 mg dronedaronu dvakrát denně, a asi 2,1násobně respektive 1,9násobně po jednotlivé dávce 400 mg.
Itrakonazol, cyklosporin	Z výsledků <i>in vitro</i> lze očekávat podobný účinek jako u ketokonazolu.
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Takrolimus	<i>In vitro</i> bylo zjištěno, že takrolimus má podobnou míru inhibičního účinku na glykoprotein P, jako byla pozorována u itrakonazolu a cyklosporinu. Dabigatran-etexilát nebyl klinicky studován společně s takrolimem. Omezená klinická data s dalším substrátem glykoproteinu P (everolimus) však naznačují, že inhibice glykoproteinu P takrolimem je slabší než inhibice pozorovaná u silných inhibitorů glykoproteinu P.
<i>Opatrnost, která je nutná v případě současného použití (viz body 4.2 a 4.4)</i>	
Verapamil	Při současném perorálním podávání dabigatran-etexilátu (150 mg) s verapamilem, byly C _{max} a AUC dabigatranu zvýšeny, ale velikost této změny se liší v závislosti na načasování podání a lékové formě verapamilu (viz body 4.2 a 4.4). Největší zvýšení expozice dabigatranu bylo pozorováno s první dávkou verapamilu, lékové formy s okamžitým uvolňováním, podávaného jednu hodinu před podáním dabigatran-etexilátu (zvýšení C _{max} přibližně 2,8násobně a AUC asi 2,5násobně). Účinek se postupně snižoval po podání lékové formy s prodlouženým uvolňováním (zvýšení C _{max} zhruba 1,9násobně a AUC přibližně 1,7násobně) nebo po podání opakovaných dávek verapamilu (zvýšení C _{max} asi 1,6násobně a AUC asi 1,5násobně). Nebyla pozorována významná interakce, pokud byl verapamil podáván 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu (zvýšení C _{max} asi 1,1násobně a AUC asi 1,2násobně). Vysvětlením je úplná absorpce dabigatranu po 2 hodinách.
Amiodaron	Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s jednorázovou perorální dávkou 600 mg amiodaronu se rozsah a rychlost vstřebávání amiodaronu a jeho aktivního metabolitu DEA podstatně nezměnily. AUC dabigatranu se zvýšila asi 1,6násobně, jeho C _{max} asi 1,5násobně. S ohledem na dlouhý poločas amiodaronu může potenciál pro interakci přetrvávat týdny po vysazení amiodaronu (viz body 4.2 a 4.4).
Chinidin	Chinidin byl podáván v dávce 200 mg každou druhou hodinu až do celkové dávky 1000 mg. Dabigatran-etexilát byl podáván dvakrát denně tři za sebou jdoucí dny, 3. den buď s chinidinem nebo bez něj. Při současném podávání

	s chinidinem se $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu zvýšila v průměru 1,53násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,56násobně (viz body 4.2 a 4.4).
Klarithromycin	Pokud byl klarithromycin (v dávce 500 mg dvakrát denně) podáván společně s dabigatran-etexilátem u zdravých dobrovolníků, bylo pozorováno zvýšení AUC přibližně 1,19násobně a C_{max} asi 1,15násobně.
Tikagrelor	<p>Pokud byla jedna dávka 75 mg dabigatran-etexilátu podána současně s nasycovací dávkou 180 mg tikagreloru, došlo ke zvýšení hodnoty AUC dabigatranu 1,73násobně a C_{max} 1,95násobně. Po podání vícenásobných dávek tikagreloru 90 mg dvakrát denně došlo ke zvýšení expozice dabigatranu 1,56násobně a 1,46násobně u C_{max}, respektive AUC.</p> <p>Současné podávání nasycovací dávky 180 mg tikagreloru a 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu) zvýšilo $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,49násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,65násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Pokud byla nasycovací dávka 180 mg tikagreloru podána 2 hodiny po podání dávky 110 mg dabigatran-etexilátu (v rovnovážném stavu), zvýšení $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu bylo sníženo 1,27násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,23násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně. Toto stupňované podávání se doporučuje pro zahájení podávání tikagreloru nasycovací dávkou.</p> <p>Současné podávání 90 mg tikagreloru dvakrát denně (udržovací dávka) se 110 mg dabigatran-etexilátu zvýšilo upravenou $AUC_{\tau,ss}$ dabigatranu 1,26násobně a $C_{max,ss}$ dabigatranu 1,29násobně ve srovnání s dabigatran-etexilátem podávaným samostatně.</p>
Posakonazol	Posakonazol také inhibuje glykoprotein P do určité míry, ale nebyl klinicky studován. Při současném podávání přípravku Pradaxa s posakonazolem je nutná opatrnost.
<i>Induktory P-gp</i>	
<i>Současné použití není vhodné.</i>	
Např. rifampicin, třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum), karbamazepin nebo fenytoin	<p>Očekává se, že současné podávání bude mít za následek snížené koncentrace dabigatranu.</p> <p>Předcházející podávání rifampicinu jako zkušebního induktoru v dávce 600 mg jednou denně po dobu 7 dní snížilo celkovou vrcholovou plazmatickou koncentraci dabigatranu o 65,5 % a celkovou expozici vůči dabigatranu o 67 %. Po ukončení léčby rifampicinem se indukční efekt oslabil a v důsledku toho se 7. den od vysazení rifampicinu expozice vůči dabigatranu blížila referenční hodnotě. Po dalších 7 dnech nebyl pozorován žádný další nárůst biologické dostupnosti.</p>
<i>Inhibitory proteázy, jako je ritonavir</i>	
<i>Současné použití není doporučeno</i>	
Např. ritonavir a jeho kombinace s jinými	Mají vliv na glykoprotein P (inhibiční nebo indukční). Nebyly hodnoceny, a proto se jejich současné podávání s přípravkem Pradaxa nedoporučuje.

inhibitory proteázy	
<i>Substrát P-gp</i>	
Digoxin	Ve studii provedené u 24 zdravých dobrovolníků byl přípravek Pradaxa podáván spolu s digoxinem. Nebyly zjištěny žádné změny hladin digoxinu a žádné klinicky významné změny hladin dabigatranu.

Antikoagulancia a inhibitory agregace krevních destiček

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

Z údajů získaných ze studie fáze III RE-LY (viz bod 5.1) bylo pozorováno, že souběžná léčba dalšími perorálními nebo parenterálními antikoagulancii zvyšuje míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu přibližně 2,5krát, zejména v souvislosti se situacemi, kdy se mění jedno antikoagulans za druhé (viz bod 4.3). Souběžná léčba s antiagregancii, ASA nebo klopidogrelem dále přibližně zdvojnásobila míru výskytu závažného krvácení jak u dabigatran-etexilátu, tak u warfarinu (viz bod 4.4).

Nefrakcionovaný heparin lze podávat v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katetru, nebo během katetrizační ablace u fibrilace síní (viz body 4.3).

Tabulka 7: Interakce s antikoagulancii a léčivými přípravky inhibujícími agregaci krevních destiček

NSAID	Bylo prokázáno, že podávání nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků ke krátkodobé analgézi není spojeno se zvýšeným rizikem krvácení při společném podávání s dabigatran-etexilátem. Při chronickém podávání ve studii RE-LY nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky zvýšily riziko krvácení přibližně o 50 % u dabigatran-etexilátu i warfarinu.
Klopidogrel	U zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví nevedlo současné podávání dabigatran-etexilátu a klopidogrelu k žádnému dalšímu prodloužení časů kapilárního krvácení v porovnání s monoterapií klopidogrelem. Vedle toho $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu a koagulační parametry účinku dabigatranu či inhibice agregace trombocytů jako ukazatel účinku klopidogrelu zůstaly v podstatě beze změny při srovnání kombinované léčby s odpovídajícími monoterapiemi. Při nasycovací dávce 300 mg nebo 600 mg klopidogrelu se $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ dabigatranu zvýšily asi o 30–40 % (viz bod 4.4).
ASA	Současné podávání ASA a 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně může zvýšit riziko jakéhokoliv krvácení z 12 % na 18 %, respektive 24 % při podávání 81 mg, respektive 325 mg ASA (viz bod 4.4).
Nízkomolekulární hepariny	Současné podávání nízkomolekulárních heparinů jako je enoxaparin spolu s dabigatran-etexilátem nebylo specificky hodnoceno. Po přechodu z 3 dny trvajícího podávání enoxaparinu s.c. v dávce 40 mg jednou denně byla expozice vůči dabigatranu 24 hodin po poslední dávce enoxaparinu lehce nižší než expozice po podávání dabigatran-etexilátu samotného (po jednotlivé dávce 220 mg). Vyšší anti-FXa/FIIa aktivita byla pozorována po podání dabigatran-etexilátu s předlěčením enoxaparinem v porovnání s léčbou

	dabigatran-etexilátem samotným. Má se za to, že jde o následek léčby enoxaparinem a není to považováno za klinicky významné. Jiné testy koagulace ve vztahu k dabigatranu se předlěčením enoxaparinem významně nezměnily.
--	---

Další interakce

Tabulka 8: Další interakce

<u>Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)</u>	
SSRI, SNRI	SSRI a SNRI zvyšovaly riziko krvácení ve všech léčebných skupinách studie <u>RE-LY</u> .
<u>Látky ovlivňující žaludeční pH</u>	
Pantoprazol	Při současném podávání přípravku Pradaxa spolu s pantoprazolem bylo pozorováno přibližně 30% snížení AUC dabigatranu. Spolu s přípravkem Pradaxa byly v klinických studiích podávány vedle pantoprazolu i jiné inhibitory protonové pumpy (PPI) a nezdá se, že by současné podávání PPI snižovalo účinnost přípravku Pradaxa.
Ranitidin	Současné podávání přípravku Pradaxa spolu s ranitidinem nemělo žádný klinicky významný účinek na rozsah vstřebávání dabigatranu.

Interakce spojené s dabigatran-etexilátem a metabolickým profilem dabigatranu

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku se během léčby přípravkem Pradaxa musí vyhnout otěhotnění.

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje u člověka.

Ve studiích na zvířatech byl pozorován účinek na samičí fertilitu ve formě snížení počtu implantací a zvýšení předimplantačních ztrát při dávce 70 mg/kg (což představuje 5násobně vyšší plazmatickou hladinu ve srovnání s pacienty). Žádné jiné účinky na samičí fertilitu nebyly pozorovány. Nedošlo k žádnému ovlivnění samčí fertility. Při dávkách toxických pro matky (což představuje 5 až 10násobně vyšší plazmatickou hladinu ve srovnání s pacienty), bylo u potkanů a králíků pozorováno snížení fetální tělesné hmotnosti a snížení embryofetální životaschopnosti spolu se zvýšením variací plodů. V prenatalní a postnatalní studii bylo pozorováno zvýšení fetální mortality při dávkách, které byly toxické pro matky (dávka odpovídající plazmatické hladině 4násobně vyšší než hladiny pozorované u pacientů).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Pradaxa byla hodnocena v pivotní studii hodnotící prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní, ve dvou aktivně kontrolovaných studiích u léčby DVT/PE a v jedné aktivně kontrolované studii u prevence DVT/PE. V těchto čtyřech studiích fáze III bylo vystaveno přípravku Pradaxa 16 709 pacientů (viz tabulka 9).

Tabulka 9: Počet hodnocených pacientů, maximální denní dávka ve studiích fáze III

Indikace	Počet pacientů léčených přípravkem Pradaxa	Maximální denní dávka
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní	6 059 5 983	300 mg 220 mg
Léčba DVT/PE (RE-COVER, RE-COVER II)	2 553	300 mg
Prevence DVT/PE (RE-MEDY, RE-SONATE)	2 114	300 mg

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

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou je krvácení, které nastalo přibližně u 16,6 % pacientů s fibrilací síní léčených dlouhodobě k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie a u 14,4 % pacientů léčených pro DVT/PE. Dále se krvácení vyskytlo u 19,4 % pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-MEDY a u 10,5 % pacientů ve studii prevence DVT/PE s názvem RE-SONATE.

Jelikož populace pacientů léčených ve výše uvedených třech indikacích nejsou srovnatelné a krvácivé příhody jsou rozloženy do několika tříd orgánových systémů (TOS), je souhrnný popis závažného krvácení a jakéhokoliv krvácení rozdělen podle indikace a uveden v tabulkách 11–14 níže.

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 10: Nežádoucí účinky

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

Dysfagie	Méně časté	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest		
Abnormální jaterní funkce/abnormální hodnoty funkčních jaterních testů	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota alaninaminotransferázy	Méně časté	Méně časté
Zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	Méně časté	Méně časté
Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Kožní krvácení	Časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Hemartros	Vzácné	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		
Urogenitální krvácení, včetně hematurie	Časté	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Krvácení v místě injekčního vpichu	Vzácné	Vzácné
Krvácení v místě katetru	Vzácné	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace		
Traumatické krvácení	Vzácné	Méně časté
Krvácení v místě incize	Vzácné	Vzácné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácení

V důsledku farmakologického mechanismu účinku může použití přípravku Pradaxa souviset se zvýšeným rizikem okultního nebo zjevného krvácení z jakékoli tkáně nebo orgánu. Znamky, příznaky a závažnost (včetně fatálního výsledku) se budou měnit v závislosti na lokalizaci a stupni nebo rozsahu krvácení a/nebo anémie. V klinických studiích bylo častěji pozorováno slizniční krvácení (např. gastrointestinální, genitourinární) během dlouhodobé léčby přípravkem Pradaxa v porovnání s léčbou pomocí VKA. Kromě odpovídajícího klinického dohledu je proto laboratorní vyšetření hemoglobinu/hematokritu přínosné pro detekci okultního krvácení. Riziko krvácení se může zvýšit u určitých skupin pacientů, např. u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a/nebo při současné léčbě ovlivňující hemostázu či silnými inhibitory P-gp (viz bod 4.4 Riziko krvácení). Hemoragické komplikace se mohou projevovat jako slabost, bledost, závratě, bolest hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok.

U přípravku Pradaxa byly hlášeny známé komplikace krvácení, jako je kompartmentový syndrom a akutní renální selhání v důsledku hypoperfúze. Proto má být zvažena možnost krvácení při vyšetření stavu u jakéhokoli pacienta podstupujícího antikoagulaci. V případě nekontrolovaného krvácení je k dispozici specifická látka idarucizumab, která ruší antikoagulační účinek dabigatranu (viz bod 4.9).

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

Tabulka 11 uvádí krvácivé příhody rozdělené na závažné a jakékoliv krvácení v pivotní studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní.

Tabulka 11: Krvácivé příhody ve studii hodnotící prevenci tromboembolické cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s fibrilací síní

	Pradaxa 110 mg dvakrát denně	Pradaxa 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Závažné krvácení	347 (2,92 %)	409 (3,40 %)	426 (3,61 %)
Intrakraniální krvácení	27 (0,23 %)	39 (0,32 %)	91 (0,77 %)
Gastrointestinální Krvácení	134 (1,13 %)	192 (1,60 %)	128 (1,09 %)
Fatální krvácení	26 (0,22 %)	30 (0,25 %)	42 (0,36 %)
Méně závažné krvácení	1 566 (13,16 %)	1 787 (14,85 %)	1 931 (16,37 %)
Jakékoliv krvácení	1 759 (14,78 %)	1 997 (16,60 %)	2 169 (18,39 %)

Jedinci randomizovaní k podávání přípravku Pradaxa v dávce 110 mg dvakrát denně nebo 150 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko život ohrožujícího krvácení a intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem [$p < 0,05$]. Obě síly přípravku Pradaxa měly také statisticky významně nižší výskyt všech krvácení. Jedinci randomizovaní k podávání přípravku Pradaxa v dávce 110 mg dvakrát denně měli výrazně nižší riziko závažného krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 0,81 [$p = 0,0027$]). Jedinci randomizovaní k podávání přípravku Pradaxa v dávce 150 mg dvakrát denně měli významně vyšší riziko závažného gastrointestinálního krvácení ve srovnání s warfarinem (poměr rizik 1,48 [$p = 0,0005$]). Tento účinek byl pozorován zejména pacientů ve věku ≥ 75 let.

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

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

Tabulka 12 uvádí krvácivé příhody v souhrnu pivotních studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). V souhrnu studií byly na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % primární cílové parametry - závažné krvácení, závažné nebo klinicky významné krvácení a jakékoliv krvácení - významně nižší než u warfarinu.

Tabulka 12: Krvácivé příhody ve studiích RE-COVER a RE-COVER II, které testovaly léčbu hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

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

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

Tabulka 13 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Některé krvácivé příhody (MBE/CRBE; jakékoliv krvácení) byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících přípravek Pradaxa ve srovnání s pacienty, kteří užívali warfarin.

Tabulka 13: Krvácivé příhody ve studii RE-MEDY, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

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

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

Tabulka 14 uvádí krvácivé příhody v pivotní studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Výskyt MBE a kombinace MBE/CRBE a výskyt jakéhokoli krvácení byly významně nižší na nominální hladině významnosti (alfa) 5 % u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty, kteří užívali přípravek Pradaxa.

Tabulka 14: Krvácivé příhody ve studii RE-SONATE, testující prevenci hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE)

	Pradaxa 150 mg dvakrát denně	Placebo	Poměr rizika oproti placebo (95% interval spolehlivosti)
Počet léčených pacientů	684	659	
Závažné krvácení	2 (0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Intrakraniální krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažné GI krvácení	2 (0,3 %)	0	Nelze vypočítat*
Život ohrožující krvácení	0	0	Nelze vypočítat*
Závažná krvácivá příhoda/klinicky významné krvácení	36 (5,3 %)	13 (2,0 %)	2,69 (1,43; 5,07)
Jakékoliv krvácení	72 (10,5 %)	40 (6,1 %)	1,77 (1,20; 2,61)
Jakékoliv GI krvácení	5 (0,7 %)	2 (0,3 %)	2,38 (0,46; 12,27)

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

Pediatrická populace (DVT/PE)

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Dávky přípravku Pradaxa překračující dávky doporučené vystavují pacienta zvýšenému riziku krvácení.

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

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby přípravkem Pradaxa. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza. Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích (viz bod 5.2).

Léčba krvácivých komplikací

V případě krvácivých komplikací musí být léčba přípravkem Pradaxa přerušena a zjištěn zdroj krvácení. V závislosti na klinické situaci a podle úvahy ošetřujícího lékaře se zajistí vhodná podpůrná léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

Pro situace, které vyžadují rychlé zrušení antikoagulačního účinku přípravku Pradaxa, je dostupný specifický přípravek (Praxbind, idarucizumabum), který antagonizuje farmakodynamický účinek přípravku Pradaxa (viz bod 4.4).

Je možné zvážit podání koncentrátů koagulačních faktorů (aktivovaných nebo neaktivovaných) nebo rekombinantního faktoru VIIa. Existuje jistý experimentální důkaz, že tyto léčivé přípravky mohou zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, ale údaje o jejich použitelnosti v klinické praxi a také o možném riziku rebound tromboembolie, jsou velmi omezené. Koagulační testy mohou být po podání navrhovaných koncentrátů koagulačních faktorů nespolehlivé. Opatrnosti je třeba při interpretaci výsledků těchto vyšetření. Pozornost je třeba věnovat také podání koncentrátů krevních destiček v případech, kdy je přítomna trombocytopenie nebo byly použity dlouhodobě působící antiagregační léčivé přípravky. Veškerá symptomatická léčba musí být podána dle zvážení lékaře.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Kalibrovaný kvantitativní dilutovaný TT test (dTT test) poskytuje odhad koncentrace dabigatranu v plazmě, kterou lze porovnávat s očekávanými plazmatickými koncentracemi dabigatranu. Když je výsledek plazmatické koncentrace dabigatranu v kalibrovaném dTT testu na hranici kvantifikace nebo pod ní, je třeba zvážit provedení dalšího koagulačního testu, jako je TT, ECT nebo aPTT.

ECT umožňuje přímé měření aktivity přímých inhibitorů trombinu.

Test aPTT je široce dostupný a poskytuje přibližný údaj o intenzitě antikoagulace dosažené dabigatranem. Test aPTT má však omezenou senzitivitu a není vhodný pro přesnou kvantifikaci antikoagulačního účinku, zejména při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. I když je nutné interpretovat vysoké hodnoty v testu aPTT s opatrností, svědčí vysoké hodnoty aPTT o tom, že je pacient antikoagulován.

Obecně lze předpokládat, že tato měření antikoagulační aktivity mohou odrážet hladiny dabigatranu a mohou poskytovat vodítko pro hodnocení rizika krvácení, tj. překročení 90. percentilu minimální koncentrace (trough) dabigatranu nebo koagulačního testu jako je aPTT, stanoveného v okamžiku minimální koncentrace (prahové hodnoty aPTT viz bod 4.4, Tabulka 4), je považováno za situaci spojenou se zvýšeným rizikem krvácení.

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Etnický původ

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

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

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

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

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

Tabulky 15–17 uvádí podrobné klíčové výsledky u celkové populace:

Tabulka 15: Analýza prvního výskytu cévní mozkové příhody nebo systémové embolie (primární cílový parametr) během sledovaného období studie RE-LY.

	Pradaxa 110 mg dvakrát denně	Pradaxa 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
CMP a/nebo systémová embolie			
Incidence (%)	183 (1,54)	135 (1,12)	203 (1,72)
Poměr rizik vs. warfarin (95% interval spolehlivosti)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
p superiority	p = 0,2721	p = 0,0001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 16: Analýza prvního výskytu ischemických nebo krvácivých cévních mozkových příhod během sledovaného období studie RE-LY.

	Pradaxa 110 mg dvakrát denně	Pradaxa 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Randomizovaní jedinci	6 015	6 076	6 022
Cévní mozková příhoda			
Incidence (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
hodnota p	0,3553	0,0001	
Systémová embolie			
Incidence (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
hodnota p	0,3099	0,1582	
Ischemická CMP			
Incidence (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
hodnota p	0,3138	0,0351	
Krvácivá CMP			
Incidence (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Poměr rizik vs. warfarin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
hodnota p	0,0001	< 0,0001	

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulka 17: Analýza úmrtí ze všech příčin a kardiovaskulárního přežívání během sledovaného období studie RE-LY.

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

% se vztahuje k ročnímu výskytu příhod

Tabulky 18–19 uvádějí výsledky primárního cílového parametru účinnosti a bezpečnosti v odpovídajících subpopulacích:

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

Tabulka 18: Poměr rizik a 95% CI pro cévní mozkovou příhodu/systémovou embolii podle podskupin

Cíl	Pradaxa 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Pradaxa 150 mg dvakrát denně versus warfarin
Věk (roky)		
< 65	1,10 (0,64; 1,87)	0,51 (0,26; 0,98)
65 ≤ a < 75	0,86 (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 ≤ a < 50	0,89 (0,61; 1,31)	0,48 (0,31; 0,76)
50 ≤ 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)

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

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

Tabulka 19: Poměr rizik a 95% CI pro závažné krvácení podle podskupin

Cíl	Pradaxa 110 mg dvakrát denně versus warfarin	Pradaxa 150 mg dvakrát denně versus warfarin
Věk (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)
Podání ASA	0,84 (0,69; 1,03)	0,97 (0,79; 1,18)
Podání klopido-grelu	0,89 (0,55; 1,45)	0,92 (0,57; 1,48)

RELY-ABLE (dlouhodobé multicentrické prodloužení léčby dabigatranem u pacientů s fibrilací síní, kteří dokončili studii RE-LY)

Prodloužení studie RE-LY (s názvem RELY-ABLE) poskytlo dodatečné bezpečnostní informace pro skupinu pacientů, kteří pokračovali v užívání stejné dávky dabigatran-etexilátu, jakou měli ve studii RE-LY. Pacienti byli vhodní pro studii RELY-ABLE pokud trvale neukončili studovanou léčbu v době své závěrečné návštěvy ve studii RE-LY. Zařazení pacienti pokračovali v užívání stále stejné

dvojitě zaslepené dávky dabigatran-etexilátu náhodně přidělené ve studii RE-LY, a to po dobu sledování až 43 měsíců po ukončení studie RE-LY (celková průměrná doba sledování ve studiích RE-LY a RELY-ABLE byla 4,5 roku). Celkem bylo zařazeno 5897 pacientů, což představuje 49 % pacientů původně náhodně přidělených k užívání dabigatran-etexilátu ve studii RE-LY a 86 % pacientů vhodných pro studii RELY-ABLE.

Během dalších 2,5 let léčby ve studii RELY-ABLE, s maximální expozicí trvání přes 6 let (celková expozice ve studii RE-LY a RELY-ABLE), byl potvrzen dlouhodobý bezpečnostní profil dabigatran-etexilátu pro obě hodnocené dávky 110 mg dvakrát denně a 150 mg dvakrát denně. Nebyla pozorována žádná nová bezpečnostní zjištění.

Výskyt sledovaných příhod zahrnujících závažné krvácení a další krvácivé příhody byly shodné s výskytem pozorovaným ve studii RE-LY.

Data z neintervenčních studií

V neintervenční studii (GLORIA-AF) byla prospektivně shromážděna (v její druhé fázi) data o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s nově diagnostikovanou NVFS léčených dabigatran-etexilátem v reálné praxi. Studie se účastnilo 4 859 pacientů léčených dabigatran-etexilátem (55 % bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 43 % bylo léčeno dávkou 110 mg dvakrát denně, 2 % byla léčena dávkou 75 mg dvakrát denně). Pacienti byli sledováni po dobu 2 let. Průměrné skóre CHADS₂ dosáhlo 1,9, průměrné skóre HAS-BLED bylo 1,2. Průměrná doba sledování při léčbě byla 18,3 měsíce. K závažnému krvácení došlo v 0,97 případu na 100 paciento-roků. Život ohrožující krvácení bylo hlášeno v 0,46 případu na 100 paciento-roků, intrakraniální hemoragie v 0,17 případu na 100 paciento-roků a gastrointestinální krvácení v 0,60 případu na 100 paciento-roků. Cévní mozková příhoda se vyskytla v 0,65 případu na 100 paciento-roků.

Kromě toho v neintervenční studii [Graham DJ et al., Circulation. 2015;131:157-164] provedené ve Spojených státech u více než 134 000 starších pacientů s NVFS (kteří přispěli k době sledování při léčbě více než 37 500 paciento-roky) dabigatran-etexilát (84 % pacientů bylo léčeno dávkou 150 mg dvakrát denně, 16 % pacientů bylo léčeno dávkou 75 mg dvakrát denně) v porovnání s warfarinem souvisel se sníženým rizikem ischemické cévní mozkové příhody (poměr rizika 0,80; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,67–0,96), intrakraniální hemoragie (poměr rizika 0,34; CI 0,26–0,46) a mortality (poměr rizika 0,86; CI 0,77–0,96) a se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení (poměr rizika 1,28; CI 1,14–1,44). U závažného krvácení nebyl zjištěn žádný rozdíl (poměr rizika 0,97; CI 0,88–1,07).

Tato pozorování v reálné praxi odpovídají stanovenému profilu bezpečnosti a účinnosti u dabigatran-etexilátu v této indikaci ve studii RE-LY.

Pacienti podstupující katetrizační ablaci u fibrilace síní

Byla provedena prospektivní, randomizovaná, otevřená, multicentrická explorativní studie se zaslepeným, centrálně posuzovaným hodnocením cílového parametru (RE-CIRCUIT) u 704 pacientů, kteří měli stabilní antikoagulační léčbu. Studie porovnávala nepřerušované podávání dabigatran-etexilátu 150 mg dvakrát denně s nepřerušovaným podáváním warfarinu v dávkování upraveném dle INR při katetrizační ablaci paroxysmální nebo perzistentní fibrilace síní. Ze 704 zařazených pacientů 317 podstoupilo ablaci fibrilace síní při nepřerušovaném podávání dabigatranu a 318 podstoupilo ablaci fibrilace síní při nepřerušovaném podávání warfarinu. Všichni pacienti podstoupili před katetrizační ablaci transezofageální echokardiografii (TEE). Primární výsledek (posuzovaný jako závažné krvácení podle kritérií ISTH) nastal u 5 (1,6 %) pacientů ve skupině s dabigatran-etexilátem a u 22 (6,9 %) pacientů ve skupině s warfarinem (rozdíl rizik -5,3 %, 95% CI -8,4, -2,2; $p = 0,0009$). Nedošlo k žádné cévní mozkové příhodě/systémové embolizaci/TIA (kompozitní) v ramenu s dabigatran-etexilátem a jedna příhoda (TIA) se objevila v ramenu s warfarinem od doby ablace do 8 týdnů po ablaci. Tato explorativní studie ukázala, že dabigatran-etexilát byl spojen s významným snížením míry MBE v porovnání s warfarinem upraveným podle INR při ablaci.

Pacienti, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) se zavedením stentu

U 2725 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu, bylo provedeno prospektivní, randomizované, otevřené klinické hodnocení (fáze IIIb) se zaslepeným vyhodnocením cílových parametrů (PROBE) pro posouzení duální léčby dabigatran-etexilátem (110 mg nebo 150 mg dvakrát denně) a klopidogrelem nebo tikagrelor (antagonista P2Y12) v porovnání s trojkombinací warfarinu (úprava na INR 2,0 – 3,0), klopidogrelu nebo tikagreloru a kyseliny acetylsalicylové (RE-DUAL PCI). Pacienti byli randomizováni do skupiny s duální léčbou se 110 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně, do skupiny s duální léčbou se 150 mg dabigatran-etexilátu dvakrát denně nebo do skupiny s léčbou trojkombinací s warfarinem. Starší pacienti mimo území Spojených států amerických (≥ 80 let věku ve všech zemích, ≥ 70 let věku v Japonsku) byli náhodně zařazeni do skupiny s duální léčbou se 110 mg dabigatran-etexilátu nebo do skupiny s léčbou trojkombinací s warfarinem. Primární cílový parametr byl složený z parametru závažného krvácení na základě definice ISTH nebo klinicky významného nezávažného krvácení.

Incidence primárního cílového parametru byla 15,4 % (151 pacientů) ve skupině s duální léčbou se 110 mg dabigatran-etexilátu ve srovnání s 26,9 % (264 pacientů) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,52; 95% CI 0,42, 0,63; $p < 0,0001$ pro non-inferioritu a $p < 0,0001$ pro superioritu) a 20,2 % (154 pacientů) ve skupině s duální léčbou se 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 25,7 % (196 pacientů) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,72; 95% CI 0,58, 0,88; $p < 0,0001$ pro non-inferioritu a $p = 0,002$ pro superioritu). V rámci deskriptivní analýzy byl výskyt příhod závažného krvácení dle klasifikace TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) u obou skupin s duální léčbou s dabigatran-etexilátem v porovnání se skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem nižší: 14 příhod (1,4 %) ve skupině s duální léčbou se 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 37 příhodami (3,8 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,37; 95% CI 0,20, 0,68; $p = 0,002$) a 16 příhod (2,1 %) ve skupině s duální léčbou se 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 30 příhodami (3,9 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,51; 95% CI 0,28, 0,93; $p = 0,03$). V obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem byly hodnoty výskytu intrakraniálního krvácení nižší než v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem: 3 příhody (0,3 %) ve skupině s duální léčbou se 110 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 10 příhodami (1,0 %) ve skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,30; 95% CI 0,08, 1,07; $p = 0,06$) a 1 příhoda (0,1 %) ve skupině s duální léčbou se 150 mg dabigatran-etexilátu v porovnání s 8 příhodami (1,0 %) v odpovídající skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem (poměr rizika 0,12; 95% CI 0,02, 0,98; $p = 0,047$). Incidence kombinovaného cílového parametru účinnosti úmrtí, tromboembolických příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo systémová

embolie) nebo neplánované revaskularizace byla v obou skupinách s duální léčbou dabigatran-etexilátem vzhledem ke skupině s léčbou trojkombinací s warfarinem non-inferiorní (13,7 % vs. 13,4 % v uvedeném pořadí; poměr rizika 1,04; 95% CI: 0,84, 1,29; p = 0,0047 pro non-inferioritu). U jednotlivých složek cílových parametrů účinnosti nebyly zjištěny statistické rozdíly mezi skupinami s duální léčbou dabigatran-etexilátem a skupinou s léčbou trojkombinací s warfarinem.

V tomto klinickém hodnocení bylo prokázáno, že u pacientů s fibrilací síní, kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci se zavedením stentu, duální léčba dabigatran-etexilátem a antagonistou P2Y12 v porovnání s léčbou trojkombinací s warfarinem významně snížila riziko krvácení, přičemž u tromboembolických příhod byla zjištěna non-inferiorita.

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

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

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

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

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

Tabulka 20: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) pro souhrn studií RE-COVER a RE-COVER II do konce období po léčbě

	Pradaxa 150 mg dvakrát denně	Warfarin
Počet léčených pacientů	2553	2554
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ve spojitosti s VTE	68 (2,7 %)	62 (2,4 %)
Poměr rizika proti warfarinu (95% interval spolehlivosti)	1,09 (0,77, 1,54)	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
Rekurence symptomatické VTE a úmrtí ze všech příčin	109 (4,3 %)	104 (4,1 %)

95 % interval spolehlivosti	3,52; 5,13	3,34; 4,91
Symptomatická DVT	45 (1,8 %)	39 (1,5 %)
95 % interval spolehlivosti	1,29; 2,35	1,09; 2,08
Symptomatická PE	27 (1,1 %)	26 (1,0 %)
95 % interval spolehlivosti	0,70; 1,54	0,67; 1,49
Úmrtí ve spojitosti s VTE	4 (0,2 %)	3 (0,1 %)
95 % interval spolehlivosti	0,04; 0,40	0,02; 0,34
Úmrtí ze všech příčin	51 (2,0 %)	52 (2,0 %)
95 % interval spolehlivosti	1,49; 2,62	1,52; 2,66

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

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

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

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

Tabulka 21: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-MEDY

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

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

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

Studie zahrnovala observační následné sledování po dobu 12 měsíců po ukončení léčby. Po přerušení podávání studijní medicíny účinek přetrvával až do konce sledování, což svědčí o tom, že se počáteční léčebný účinek dabigatran-etexilátu udržel. Nebyl pozorován žádný rebound efekt. Na konci období následného sledování byly VTE příhody u pacientů léčených dabigatran-etexilátem 6,9 % oproti 10,7 % ve skupině placebo (poměr rizika 0,61 (95% CI 0,42; 0,88), $p = 0,0082$).

Tabulka 22: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti (VTE je složeno z DVT a/nebo PE) do konce období po léčbě pro studii RE-SONATE.

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

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

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pradaxa u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Farmakokinetika a farmakodynamika dabigatran-etexilátu podávaného dvakrát denně po dobu tří po sobě jdoucích dní (celkem 6 dávek) na konci standardní antikoagulační léčby byla hodnocena v otevřené studii bezpečnosti a snášenlivosti u 9 stabilních dospívajících pacientů (věk 12 až < 18 let). Všichni pacienti dostali úvodní perorální dávku 1,71 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (80 % dávky dospělých pacientů ve výši 150 mg/70 kg přizpůsobených na hmotnost pacienta). Na základě koncentrací dabigatranu a klinického hodnocení byla dávka následně upravena na cílovou dávku 2,14 (\pm 10 %) mg/kg dabigatran-etexilátu (100 % dávky pro dospělé přizpůsobené na hmotnost

pacienta). U tohoto malého počtu adolescentů byly tobolky dabigatran-etexilátu očividně snášeny s jen třemi mírnými a přechodnými gastrointestinálními nežádoucími účinky hlášenými dvěma pacienty. Při relativně nízké expozici byla koagulace po 72 hodinách (předpokládaná minimální hladina dabigatranu v rovnovážném stavu nebo blízko podmínek rovnovážného stavu) jen mírně prodloužena s maximem aPTT na 1,60násobku, ECT na 1,86násobku a testem Hemoclot[®] TT (Anti-FIIa) na 1,36 násobku. Plazmatické koncentrace dabigatranu pozorované po 72 hodinách byly relativně nízké, mezi 32,9 ng/ml a 97,2 ng/ml na konečných dávkách mezi 100 mg a 150 mg (geometrický průměr – gMean dávky se normalizoval na celkovou plazmatickou koncentraci dabigatranu 0,493 ng/ml/mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

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

C_{max} a AUC byly úměrné dávce.

Biologická dostupnost po perorálním podání může být zvýšena o 75 % po podání jedné dávky a o 37 % v rovnovážném stavu ve srovnání s referenční tobolkou, pokud jsou pelety přijímány bez HPMC (hydroxypropylmethylcelulosa) obalu tobolky. Proto by celistvost HPMC tobolky měla být vždy v klinické praxi zachována, aby se zabránilo nežádoucímu zvýšení biologické dostupnosti dabigatran-etexilátu.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Dabigatran podléhá konjugaci, přičemž vznikají farmakologicky aktivní acylglukuronidy. Existují čtyři polohové izomery, 1-O-, 2-O-, 3-O- a 4-O-acylglukuronid, a na každý z nich připadá méně než 10 % z celkového množství dabigatranu v plazmě. Stopy dalších metabolitů byly zjištěny jen vysoce citlivými analytickými metodami. Dabigatran je vylučován zejména v nezměněné formě močí rychlostí přibližně 100 ml/min, což odpovídá rychlosti glomerulární filtrace.

Eliminace

Plazmatické koncentrace dabigatranu vykázaly biexponenciální pokles s průměrným terminálním poločasem 11 hodin u zdravých dobrovolníků vyššího věku. Po opakovaném podání byl pozorován terminální poločas okolo 12-14 hodin. Poločas nebyl závislý na dávce. Poločas se prodlužuje při poruše funkce ledvin, což ukazuje tabulka 23.

Zvláštní skupiny pacientů

Insuficience ledvin

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

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

Tabulka 23: Poločas celkového dabigatranu u zdravých jedinců a jedinců s poruchou funkcí ledvin

Rychlost glomerulární filtrace (CrCL) [ml/min]	g průměr (gCV%; rozpětí) poločas [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %; 11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %; 13,3-23,0)
< 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

Kromě toho byla expozice dabigatranu (nejnižší a nejvyšší hodnota) hodnocena v prospektivní, otevřené, randomizované farmakokinetické studii u pacientů s NVFS se závažnou poruchou funkce ledvin (definovanou jako clearance kreatininu [CrCL] 15–30 ml/min), kteří dostávali dabigatran-etexilát v dávce 75 mg dvakrát denně.

Tento režim vedl ke geometrické průměrné minimální koncentraci 155 ng/ml (gCV 76,9 %) naměřené ihned před podáním další dávky a geometrické průměrné maximální koncentraci 202 ng/ml (gCV 70,6 %) naměřené dvě hodiny po podání poslední dávky.

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

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

podáním dávky a po podání dávky ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CrCL \geq 80 ml/min).

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

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

Starší pacienti

Studie farmakokinetiky fáze I provedené specificky u pacientů ve vyšším věku prokázaly zvýšení AUC o 40 až 60 % a zvýšení C_{max} o více než 25 % ve srovnání s mladými jedinci. Vliv věku na expozici vůči dabigatranu byl potvrzen ve studii RE-LY asi o 31 % vyššími minimálními koncentracemi u jedinců ve věku 75 let a starších a asi o 22 % nižšími minimálními hladinami u jedinců mladších než 65 let ve srovnání s jedinci ve věku mezi 65 a 75 lety (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

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

Tělesná hmotnost

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

Pohlaví

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

Etnický původ

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

Farmakokinetické interakce

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Kyselina vinná
Arabská klovatina
Hypromelosa
Dimetikon 350
Mastek
Hyprolosa

Obal tobolek

Karagenan
Chlorid draselný
Oxid titaničitý
Indigokarmín (E132)
Hypromelosa

Černý potiskový inkoust

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr a lahvička

3 roky

Po otevření lahvičky je nutno přípravek spotřebovat do 4 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Blistr

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

Lahvička

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 10 x 1, 30 x 1 nebo 60 x 1 tvrdou tobolku v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech.

Vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 tvrdé tobolce (180 tvrdých tobolek) v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech.

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 50 x 1 tvrdé tobolce (100 tvrdých tobolek) v perforovaných hliníkových jednodávkových blistrech.

Krabička obsahující 6 blistrů (60 x 1) v perforovaných hliníkových jednodávkových bílých blistrech.

Polypropylenová lahvička se šroubovacím uzávěrem obsahuje 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

- Jednodávkový blistr má být oddělen z celého blistru podél perforační linie.
- Fólie na zadní straně blistru má být sloupnuta a tobolka vyjmuta.
- Neprotlačujte tvrdé tobolky přes fólii blistru.
- Neodstraňujte fólii blistru dříve, než je nutné tvrdou tobolku užít.

Při užívání tvrdé tobolky z lahvičky mají být dodržovány následující pokyny:

- Pro otevření stlačte víčko a otočte jím.
- Po vyjmutí tobolky je třeba ihned vrátit víčko zpět na lahvičku a lahvičku dobře uzavřít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2019

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